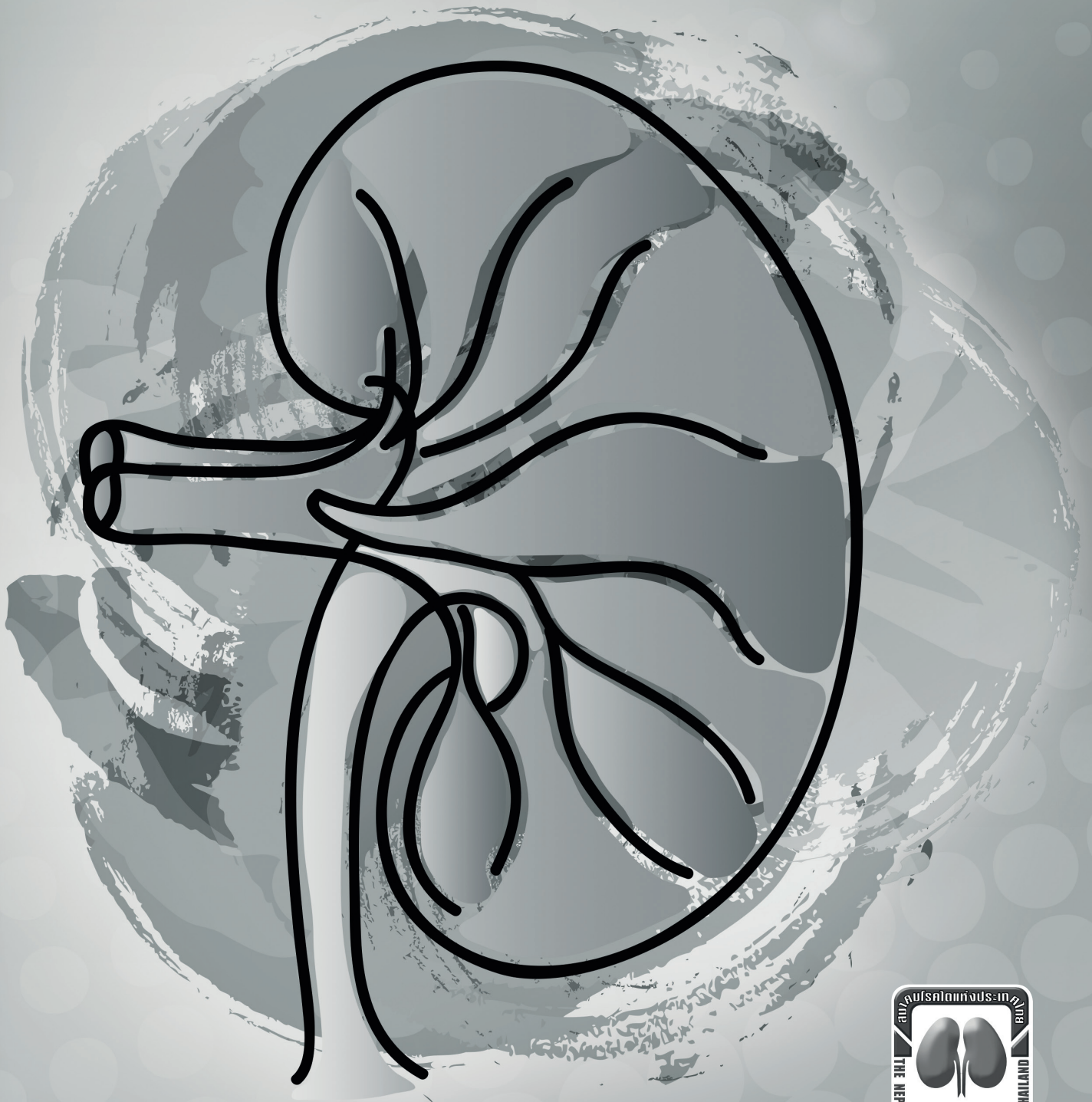


# Journal of the Nephrology

Society of Thailand

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

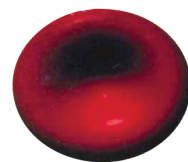
วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 22 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2559



[www.nephrothai.org](http://www.nephrothai.org)

ISBN : 0859-239X

# Simplify Anemia Management



**NESP**<sup>®</sup>  
Darbepoetin alfa

**Abbreviated Prescribing Information** NESP<sup>®</sup> (Darbepoetin alfa) prefill syringes 20, 30, 40 mcg. Nesp<sup>®</sup>, Novel Erythropoiesis Stimulating Protein, **Indication:** Nesp<sup>®</sup> (Darbepoetin alfa) is indicated for the treatment of anaemia associated with chronic renal failure and cancer patients. **Dosage and administration:** The recommended dose for chronic renal failure patients, The initial Nesp<sup>®</sup> dosage by SC or IV administration is 0.45µg/kg body weight, as a single injection once weekly. For patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy, the recommended initial dose is 500µg or 6.75µg/kg body weight given once every 3 weeks as a single SC injection. Alternatively, once-weekly SC dosing can be given at 2.25µg/kg body weight. If the response is not satisfactory in terms of reducing red blood cell transfusion requirements, the dose should be doubled to 4.5µg/kg given once weekly. **Contraindication:** uncontrolled hypertension, known sensitivity to products derived from mammalian cells, and known hypersensitivity to darbepoetin alfa or any of the excipients found in Nesp<sup>®</sup>. **Precautions/warning:** iron status should be evaluated for all patients before and during treatment, supplemental iron therapy is recommended for all CRF patients whose serum ferritin is below 100µg/L or serum transferrin saturation is below 20%. **Interactions with Other Drugs:** No evidence of drug interactions with darbepoetin alfa was observed during the course of clinical studies. **Adverse Events:** In CRF Patients reported in ± 5% of patients treated with darbepoetin alfa is hypertension, In Cancer Patients common adverse events is fatigue. **Storage:** at 2°C to 8°C (Refrigerate. Do not freeze). Protect from light. Do not shake.

Further information, please contact

**KYOWA KIRIN**

**Kyowa Hakko Kirin(Thailand) Co.,Ltd**  
323 United center Building, 20th fl.,Room 2003B Silom Road  
Silom, Bangrak, Bangkok 10500



หมายเหตุ เป็นยาใหม่ใช้เฉพาะสถานพยาบาล แพทย์ควรติดตามผลการรักษา  
โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารอ้างอิงฉบับสมบูรณ์และเอกสารกำกับยา  
ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ ขส. 81/2555

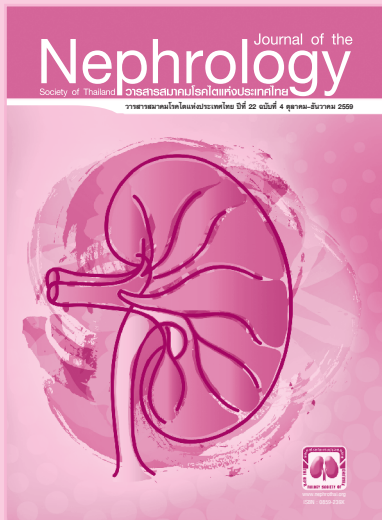
PLN\_3\_71211



# Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 22 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2559



## บรรณาธิการ

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ อีร์คุปต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

## ผู้ช่วยบรรณาธิการ

พ.ต.บัญญัติ สติระพจน์

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

พ.ท.คงกระพัน ศรีสุวรรณ

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

โรงพยาบาลราชวิถี

## กองบรรณาธิการ

พญ.สุชฎทัย เลขยานนท์

มูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย

รศ.นพ.ชลธิป พงศ์สกุล

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.พญ.สุเกษม โฆษิตเศรษฐ์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

นพ.สิริ สุภาพ

โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์

ผศ.พญ.รัตนา ชวนะสุนทรพจน์

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

น.ต.หญิง ปิยะวดี หอมไกรลาศ

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

นพ.อดิสร ปทุมราษฎร์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามารินทร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## คณะที่ปรึกษา

ศ.นพ.เกรียง ตั้งสง่า

ศ.นพ.วิจิตร บุญพรคนาวิก

ศ.นพ.วิศิษฐ์ ลิตปรีชา

ศ.นพ.สุชาติ อินทรประสิทธิ์

ศ.คลินิก นพ.สุพัฒน์ วาณิชยการ

พล.ต.หญิง อุษณา สุวีระ

## คณะกรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง

รศ.นพ.เกรียงศักดิ์ วารีแสงทิพย์

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ อีร์คุปต์

รศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์

พ.อ.อินทรีย์ กาญจนกุล

พญ.ธันนดา ตระการวณิช

ผศ.นพ.สุรศักดิ์ กันทชูเวสศิริ

พ.อ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราษฏร์

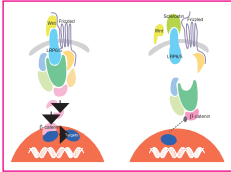
นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

**เจ้าของ** สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัยถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47 บางกะปิ หัวขวาง กรุงเทพฯ 10320 โทรศัพท์ 0 2716 6091, 0 2716 7450, 0 2718 1819, 0 2716 6661-4 ต่อ 4002 โทรสาร 0 2718 1900 E-mail:kidney@loxinfo.co.th **ออกแบบรูปเล่มและภาพประกอบ** บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด **จัดพิมพ์** บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด 115 ซ.วัดอัมพวัน ถ.พระราม 5 แขวงถนนนครไชยศรี เขตดุสิต กรุงเทพฯ 10300 โทรศัพท์ 0 2669 3131-4, 0 2669 2447-8 **กำหนดออก** รายสามเดือน **อัตราค่าบำรุง** ประเภทบุคคล 300 บาทต่อปี ประเภทสถาบัน 600 บาทต่อปี บอกรับเป็นสมาชิกได้ที่ คุณอัญชลี แจ่มกระจ่าง สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย สั่งจ่ายเช็คในนามของ "สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย"

สงวนลิขสิทธิ์ตามกฎหมายไทยและสากล จะนำมาเผยแพร่หรือใช้การใดๆ ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษร จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย สำหรับรูปเล่มและภาพที่เป็นลิขสิทธิ์ของ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด จะต้องได้รับอนุญาตจากบริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด ร่วมด้วย

## Content

### 4 Expert Review



4 ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ของความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกในโรคไตวายเรื้อรัง

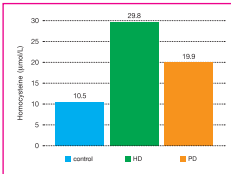
เกษมสันต์ อารัมเสาวภาคย์, บัญชา สกิระพจน์

12 การให้สารน้ำทางหลอดเลือดในผู้ป่วยวิกฤติเพื่อลดไตวายเฉียบพลัน

วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

23 แนวทางใหม่ของการวินิจฉัย และการรักษาภาวะไตอักเสบจาก Immunoglobulin A

ลธิพงษ์ ยิ้มสวัสดิ์, บัญชา สกิระพจน์



### 34 Practical Point

34 วิตามินสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ศิพนันท์ ธรรมรัตน์พคุณ, ปวีณา สุลัดจิตพงษ์

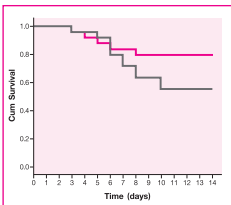
### 44 Special Article

44 การประเมินผลกระทบของการบำบัดทดแทนไตที่มีต่อสถานะทางการเงินของประเทศไทย

เกรียง ตั้งสง่า, ขจร ตีรณานกุล, เกลิงศักดิ์ กาญจนบุญย์, ปวีณา สุลัดจิตพงษ์,

ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์, ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย, พิสุทธิ กตเวทิน,

เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, สมชาย เข้มมอ่ง



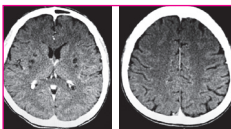
### 55 Original Article

55 ประสิทธิภาพของสายสวนปัสสาวะชนิดเคลือบด้วยแร่เงินในการป้องกันการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

วิรัตน์ อ่อนสี, สกานต์ บุญนาค

### 63 Interview

63 อาจารย์บุญธรรม จิระจันทร์



### 65 Interesting case

65 A Thai man with dyspnoea and visual impairment

วรพจน์ เตรียมตระการผล

### 69 บทความย่อ งานวิจัยนำเสนอในการประชุมประจำปี 2559 สมาคมโรคไตฯ

### 77 แนะนำหน่วยไตเทียม

77 หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลบ้านหมี่

78 หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลพัทลุง



### 79 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

79 งานประชุม Nephrology Meeting "Acute Kidney Injury 2016"

80 งานประชุม Nephrology Board Review Course 2016

"Essentials in Nephrology Practice"





## ธ สถิตยฺในดวงใจไทยนิรันดร์

วันพฤหัสบดีที่ 13 ตุลาคม พ.ศ. 2559 เวลา 15.52 น. เป็นเวลาที่ประชาชนชาวไทยทุกคนโศกเศร้าเป็นอย่างยิ่ง เมื่อสำนักพระราชวังออกแถลงการณ์ว่า พระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวภูมิพลอดุลยเดช ๙ รัชกาลที่ 9 ซึ่งทรงเป็นศูนย์รวมดวงใจคนไทยทั้งชาติ และทรงเป็น “พ่อของแผ่นดิน” ที่มีพระกรุณาธิคุณต่อประเทศชาติเป็นเอนกอนันต์ได้เสด็จสวรรคต ในนามของกองบรรณาธิการวารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ขอกราบส่งเสด็จพระองค์สู่สวรรคาลัย พระองค์จะทรงสถิตยฺในหัวใจของข้าพระพุทธเจ้าทั้งหลายตลอดไป

กองบรรณาธิการ  
วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

## Expert Review

# ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ของความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกในโรคไตวายเรื้อรัง

เกษมสันต์ อร่ามเสาวภาคย์, บัญชา สติระพจน์  
แผนกโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

## บทคัดย่อ

ความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุ กระดูก และภาวะแคลเซียมสะสมในหลอดเลือด (vascular calcification) ในโรคไตวายเรื้อรัง (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorders; CKD-MBD) พบได้ตั้งแต่ไตวายเรื้อรังระยะต้น และมีความสัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงอัตราการเสียชีวิต ตามแนวทางปฏิบัติของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) การวินิจฉัยหลักในปัจจุบันของภาวะนี้ (CKD-MBD) คือ การเจาะตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อกระดูก แต่เนื่องจากการตรวจนั้นสร้างความเจ็บปวดทรมานแก่ผู้ป่วย จึงไม่ได้แนะนำให้ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อกระดูกในผู้ป่วยทุกราย นอกจากนี้ผลการตรวจต่างๆ ทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไปยังไม่สามารถช่วยในการพยากรณ์โรคและวินิจฉัยภาวะดังกล่าวได้ดีพอ ในปัจจุบันมีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ (New biomarker) ของความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกในโรคไตวายเรื้อรังมากขึ้น ได้แก่ fibroblast growth factor-23, bone alkaline phosphatase, osteocalcin, bone collagen-derived peptides, tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), Gla protein ซึ่งสารแต่ละชนิดมีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อกระดูก ภาวะแคลเซียมสะสมในหลอดเลือด การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงอัตราการเสียชีวิตที่แตกต่างกันไป บทความนี้ได้สรุปเนื้อหาเกี่ยวกับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ของความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกในโรคไตวายเรื้อรัง กับความสัมพันธ์ของอาการทางคลินิก และการนำไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติ

**คำสำคัญ:** CKD-MBD, vascular calcification, new biomarkers

## บทนำ

ปัจจุบันมีรายงานความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูกในโรคไตวายเรื้อรังเพิ่มมากขึ้น ความผิดปกติดังกล่าวเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก โดยเฉพาะกระดูกบริเวณสะโพกและกระดูกสันหลัง ซึ่งมีรายงานความชุกของกระดูกหักร้อยละ 10-40 และเมื่ออายุมากกว่า 50 ปี จะมีความชุกของกระดูกหักเพิ่มเป็นร้อยละ 50 ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย<sup>1</sup> ปัจจุบันมีการค้นพบหน้าที่การทำงานใหม่ของกระดูก โดยพบว่ากระดูกทำหน้าที่ในการสร้างสารต่างๆ เหมือนเป็นส่วนหนึ่งในระบบต่อมไร้ท่อ โดยสารที่สร้างขึ้นเหล่านี้มีความสัมพันธ์ในการใช้ควบคุมการทำงานของระบบอื่นๆ ในร่างกาย เมื่อเกิดความผิดปกติในการสร้างสารดังกล่าวย่อมมีความสัมพันธ์กับโรคอื่นด้วย อาทิ การเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ดังนั้นการวินิจฉัยความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูกในโรคไตวายเรื้อรังมีความสำคัญต่อการวางแผนการรักษาที่ถูกต้องตั้งแต่ระยะแรกของโรค โดยในปัจจุบันการวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐานของความผิดปกติทางกระดูกคือ การตรวจชิ้นเนื้อกระดูก (bone biopsy) แต่เนื่องจากการตรวจนั้นสร้างความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วย (invasive method) บทความนี้จะรวบรวมตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ เพื่อวินิจฉัย และพยากรณ์โรคของภาวะความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูกโรคไต

วายเรื้อรังที่มีในปัจจุบัน

## กายวิภาคและสรีรวิทยาของกระดูก

กระดูกมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างตลอดเวลา ทั้งการสร้างและการสลายกระดูกเกิดขึ้นต่อเนื่อง ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างของร่างกาย ช่วยในการเคลื่อนไหวและปกป้องอวัยวะภายใน หน้าที่อื่น เช่น สร้างเม็ดเลือดผ่านไขกระดูก เป็นแหล่งเก็บสะสมของแคลเซียมและฟอสเฟต เป็นต้น กระดูกในร่างกาย แบ่งเป็นส่วนแกนของร่างกาย (axial skeleton) เช่น กะโหลกศีรษะ กระดูกสันหลัง และส่วนกระดูกซี่โครง (appendicular bone) นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งชนิดของกระดูกตามการเรียงตัวของชั้นกระดูกได้ 2 ชนิด

**กระดูกแบบทึบ (cortical bone)** เป็นร้อยละ 80 ของกระดูกทั้งหมด การเรียงตัวของเนื้อกระดูกเป็นชั้น รอบโพรงกระดูก ทำหน้าที่รับน้ำหนัก และเป็นที่ยึดของแร่ธาตุต่างๆ

**กระดูกแบบโปร่ง (cancellous bone)** พบในส่วนที่เป็นแกนกลาง เช่น กะโหลกศีรษะ กระดูกเชิงกราน หรือส่วนปลายด้านในของกระดูกแบบทึบ ภายในประกอบไปด้วยแผ่นบาง ๆ จำนวนมากยึดต่อกันเป็นร่างแหและเป็นที่อยู่ของไขกระดูก

กระดูกประกอบด้วยน้ำร้อยละ 25 ทำให้มีความยืดหยุ่นและรับแรงกระแทก ที่เหลือจะประกอบไปด้วยเนื้อเยื่อกระดูก และ

เซลล์ชนิดต่าง ๆ ได้แก่ เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) เซลล์สลายกระดูก (osteoclast) เซลล์ osteocyte, หลอดเลือดที่นำสารอาหารมาหล่อเลี้ยง โดยจะกล่าวเฉพาะเซลล์ที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของกระดูก

### เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast)

พัฒนามาจากเซลล์ mesenchymal และมีปัจจัยกระตุ้นจากฮอร์โมน โปรตีน, โสโตโคईนต่างๆ ในร่างกาย มีหน้าที่สำคัญในกระบวนการสร้างเนื้อเยื่อกระดูก โดยเฉพาะในส่วนของโปรตีน (bone matrix proteins) ทั้งชนิดคอลลาเจนและโปรตีนที่ไม่ใช่คอลลาเจน เช่น alkaline phosphatase, osteocalcin เป็นต้น เมื่อเซลล์เจริญเติบโตเต็มที่ก็จะเคลื่อนย้ายมาที่ผิวของกระดูก จากนั้นอาศัยเอนไซม์ alkaline phosphatase เกิดการตกผลึกของแคลเซียมและฟอสเฟต

### เซลล์สลายกระดูก (osteoclast)

เป็นเซลล์ขนาดใหญ่มีนิวเคลียสหลายอัน มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cells) เกิดจากการรวมกันของเซลล์นิวเคลียสเดี่ยวหลายเซลล์ เป็นเซลล์ที่มีการพัฒนาเจริญเติบโตมาถึงขั้นสุดท้ายจึงไม่มีการแบ่งตัว และไม่มีการแสดงออกของตัวรับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และวิตามินดี ขอบผิวเซลล์จะมีลักษณะยื่นเป็นกิลิป ภายในเป็นแหล่งรวมของไลโซโซมที่มีหน้าที่ในการย่อยกระดูก

### เซลล์ osteocyte

เป็นเซลล์ที่มีมากที่สุด พัฒนามาจากเซลล์สร้างกระดูกที่เจริญเติบโตจนถึงระยะสุดท้ายแบ่ง osteocyte เป็นหลายระยะ ได้แก่ osteoid osteocyte, mineralizing osteocyte และ mature osteocyte โดย osteoid osteocyte เป็นเซลล์ที่ยังอ่อนฝังอยู่ในเนื้อกระดูกที่ยังไม่มีการเกาะของแคลเซียมและฟอสเฟต มีการแสดงออกของยีนต่างๆ เช่น Matrix extracellular phosphoglycoprotein [MEPE], phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome [PHEX] ส่วน mineralizing osteocyte เป็นเซลล์ที่มีอายุมากขึ้นโดยมีการแสดงออกของโปรตีน Dentin Matrix Acidic Phosphoprotein 1 [DMP-1] ระยะสุดท้าย คือ mature osteocyte สร้าง sclerostin และ fibroblast growth factor-23 (FGF-23) เมื่อโตเต็มที่ก็จะกลายเป็นเซลล์ที่มีลักษณะแบนเชื่อมต่อกันด้วยระบบร่างแห (canaliculi) เป็นโครงข่ายขนาดใหญ่ทำหน้าที่เป็นตัวรับแรงกระแทก (mechanosensor) จึงมีความสำคัญต่อขบวนการ bone remodeling ส่วนประกอบอื่นๆ ของเนื้อเยื่อกระดูก โดยร้อยละ 77 เป็นสารประกอบอินทรีย์ ประกอบไปด้วยผลึกของแคลเซียมและฟอสเฟตหลายชนิดที่สำคัญ คือ ผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ และ brushite และที่เหลือร้อยละ 23 เป็นสารประกอบอินทรีย์ โดยพบเป็นคอลลาเจน ชนิดที่ 1 เป็นส่วนใหญ่ ร้อยละ 89 ที่เหลือเป็นโปรตีนชนิดอื่นที่ไม่ใช่คอลลาเจน โดยมีการศึกษาในปัจจุบันจำนวนมากของส่วนประกอบดังกล่าวเพื่อเป็นตัวชี้วัดภาวะความผิดปกติของแคลเซียม ฟอสเฟตและกระดูกในโรคไตวายเรื้อรัง รวมถึงตัวชี้วัดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม และจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด กระบวนการ bone remodeling

เกิดขึ้นตลอดเวลา มีผลต่อความแข็งแรงของกระดูก เริ่มต้นจากเซลล์สลายกระดูกย่อยสลายเนื้อกระดูก จากนั้นมีการสร้างกระดูกใหม่โดยเซลล์สร้างกระดูก เซลล์ทั้งสองจะมีการส่งสัญญาณการทำงาน

ถึงกันตลอดเวลา โดยอาศัยโปรตีน โสโตโคईน เอนไซม์ หลายชนิด เช่น RANKL/RANK/OPG system พาราไทรอยด์ฮอร์โมน วิตามินดี และ interleukin 6, 1- และ 11 เป็นต้น

ดังนั้นจึงมีการศึกษาถึงส่วนประกอบของเซลล์ และสารต่างๆ ภายในกระบวนการเกิด bone remodeling เพื่อเป็นดัชนีชี้วัดการเกิดโรคต่างๆ ตัวชี้วัดที่มีการศึกษานับขนุนในปัจจุบัน มีดังนี้

### Bone alkaline phosphatase [bALP]

เป็นเอนไซม์ที่ผิวของเซลล์สร้างกระดูก พบว่าระดับ bALP ในเลือดสัมพันธ์กับการสร้างกระดูก โดย bALP ออกฤทธิ์จับกับโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของเนื้อกระดูก อาศัยกระบวนการไฮโดรไลซิสของ pyrophosphate ทำให้เกิดการตกผลึกของแคลเซียมและฟอสเฟต ปัจจุบัน พบ 4 ไอโซฟอร์มขึ้นกับจำนวนส่วนประกอบของกรดไขมันคือ 1) Bone/Intestine (B/I), 2) Bone 1, 3) Bone 2 และ 4) B1x ซึ่งไอโซฟอร์ม B1x จะพบเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังเท่านั้น อัตราการกรองของไตที่ลดลงไม่มีผลต่อระดับ bALP ในเลือด ข้อมูลปัจจุบัน ระดับ bALP สามารถใช้ช่วยในการวินิจฉัยและพยากรณ์ภาวะความผิดปกติของกระดูกในโรคไตวายเรื้อรังได้ดีกว่าพาราไทรอยด์ฮอร์โมน เนื่องจากมีปัจจัยมาบวกรวมการตรวจทางห้องปฏิบัติการน้อยกว่า โดยระดับ B1x สัมพันธ์กับภาวะการสร้างและการสลายกระดูกที่ต่ำ หรือเรียกว่ากลุ่ม low bone turnover ขณะที่การเพิ่มขึ้นของระดับ bALP และพาราไทรอยด์ฮอร์โมนมีความสัมพันธ์กับกลุ่ม high bone turnover ภาวะแคลเซียมสะสมบริเวณผนังหลอดเลือดที่มากขึ้น และกลุ่มอาการทางเมแทบอลิก<sup>4</sup> ผู้เขียนคิดว่าการนำ bALP มาใช้เป็นดัชนีการสร้างกระดูก หรือวินิจฉัยภาวะพาราไทรอยด์ทำงานเพิ่มขึ้น ยังคงต้องรอการศึกษาในอนาคตถึงความคุ้มค่าในการส่งตรวจต่อไป

### Fibroblast growth factor23- (FGF23-) และ Klotho

มีการค้นพบโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น Autosomal dominant hypophosphatemic ricket [ADHR], X-linked hypophosphatemic rickets [XLH] และ tumor-induced osteomalacia ที่มีความผิดปกติของกระดูก และมีฟอสเฟตรั่วออกมาทางปัสสาวะ พบว่าเป็นผลมาจาก FGF-23 ที่มีการสร้างจาก osteocyte และเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 251 ตัว จัดอยู่ในกลุ่มฟอสฟาไตโนน (phosphatonin) ยีนควบคุมการสร้างอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 12 ปัจจัยที่กระตุ้นการสร้าง FGF-23 คือระดับวิตามินดีสูง (active vitamin D) การได้รับอาหารที่มีฟอสเฟตสูงเป็นเวลานาน พาราไทรอยด์ฮอร์โมน ภาวะแคลเซียมสูง การได้รับธาตุเหล็ก หน้าที่สำคัญของ FGF-23 คือขับฟอสเฟตทางปัสสาวะ และลดการสร้างวิตามินดีในรูปที่มีฤทธิ์ (1,25-OH<sub>2</sub>-D) การออกฤทธิ์ของ FGF-23 ที่ตัวรับสัญญาณ (FGF-23 receptor) ต้องอาศัยโปรตีนที่ผิวเซลล์ ชื่อ klotho เป็นตัวช่วยในการจับกับตัวรับสัญญาณดังกล่าว

Klotho ในร่างกายมีอยู่ 2 รูปแบบ คือ membrane-bound Klotho บนเยื่อหุ้มผิวเซลล์ และ soluble Klotho เป็นรูปอิสระที่อยู่ในกระแสเลือด โดยเป็นรูปแบบที่มีผลต่อร่างกายมากกว่า Klotho บนเยื่อหุ้มผิวเซลล์ ในปัจจุบันพบ Klotho อยู่ใน ไต ต่อมพาราไทรอยด์ ต่อมใต้สมอง และ choroid plexus โดยมีการศึกษาหน้าที่ของ Klotho ในสัตว์ทดลอง พบว่า หนูทดลองที่ไม่มี Klotho ในร่างกายจะมีอายุสั้น ผิวหนังเหี่ยวเหาน กระดูกบางพรุน หลอดเลือดแข็งและมีแคลเซียม

สะสมในผนังหลอดเลือด แคลเซียมสะสมในเนื้อเยื่อของอวัยวะภายในต่างๆ (tumoral calcinosis) เช่น ปอด หัวใจ ผิวหนัง ไต ระบบทางเดินอาหาร และมีความสัมพันธ์กับระดับฟอสเฟตและวิตามินดีที่สูงในร่างกายนของสัตว์ทดลอง<sup>5</sup>

### บทบาทหน้าที่ของ FGF-23 และ Klotho

การทำงานของ FGF-23/FGF-23R/Klotho เมื่อมีการจับกันและส่งสัญญาณสมบูรณ์ของระบบดังกล่าว จะทำให้มีการกระตุ้น Ras/mitogen-activated protein kinase[MAPK] ซึ่งจะส่งสัญญาณไปกระตุ้น extracellular signal-regulated kinase [ERK] และ early growth response gene-1 [Egr-1] ส่งผลต่ออวัยวะเป้าหมายดังนี้

**บทบาทต่อไต** พบว่าท่อไตส่วนต้นมีการแสดงออกของ Sodium/Phosphate transporter  $I\alpha$  &  $I\beta$  [Na/Pi  $I\alpha$ / $I\beta$ ] ลดลง จึงขับฟอสเฟตออกทางปัสสาวะมากขึ้นโดยพบว่าเป็นผลจากการออกฤทธิ์ของ soluble klotho เนื่องจาก membrane-bound klotho พบเฉพาะท่อไตส่วนปลายเท่านั้น นอกจากนี้ FGF-23 มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์  $1-\alpha$  hydroxylase และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์  $24$ -hydroxylase ผลโดยรวมทำให้การสร้างวิตามินดีในรูปที่มีฤทธิ์ ( $1,25$ -OH<sub>2</sub>-D) ลดลง<sup>6</sup>

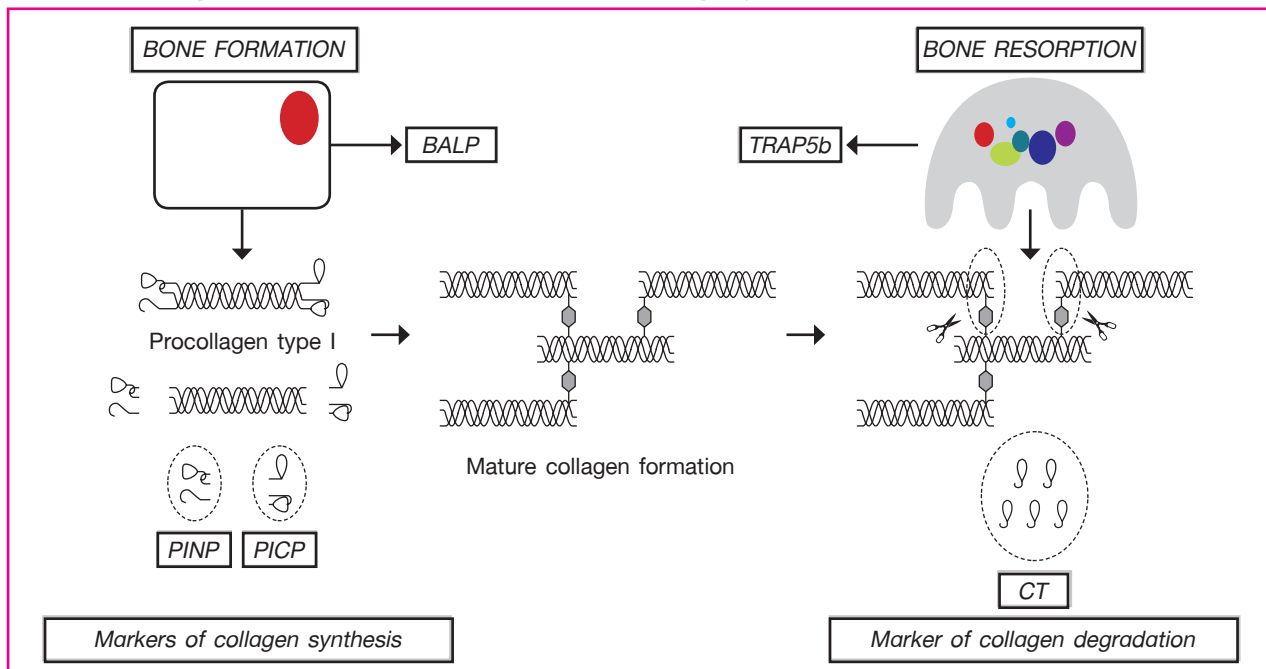
**บทบาทต่อกระดูก** ระดับ FGF-23 และ Klotho ที่เพิ่มขึ้นทำให้การสร้างเนื้อเยื่อกระดูกลดลง แต่ไม่ทราบกลไกการที่แน่ชัดและพบความสัมพันธ์กับโรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia)<sup>7</sup>

**บทบาทต่อต่อมพาราไทรอยด์** FGF-23 ยับยั้งการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แต่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะมี FGF-23R และ Klotho ลดลง ทำให้ผลการยับยั้งดังกล่าวลดลง แม้ว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะมีระดับ FGF-23 สูงมากก็ตาม<sup>8</sup>

**บทบาทต่อหัวใจและหลอดเลือด** ข้อมูลการศึกษาในหนูทดลองโดยการฉีด FGF-23 เข้ากล้ามเนื้อหัวใจสัตว์ทดลองโดยตรง ทำให้เกิดการหนาตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular hypertrophy) ผลดังกล่าวจะเกิดขึ้นก็ต่อเมื่อระดับ FGF-23 ที่สูงมากเท่านั้น เช่นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง พบว่ามีระดับ FGF-23 สูงกว่าประชากรปกติ 100-1,000 เท่า จึงทำให้พบความสัมพันธ์ดังกล่าว<sup>9</sup> สำหรับบทบาทการทำงานของ klotho พบว่า ช่วยป้องกันภาวะแคลเซียมสะสมผนังหลอดเลือด (vascular calcification) แต่ข้อมูลการศึกษายังไม่สามารถสรุปได้ว่า Klotho ชนิดไหนที่มีผลป้องกัน ระหว่าง membrane-bound Klotho หรือ soluble Klotho

### Bone Collagen-Derived peptides

เนื้อกระดูกในส่วนใหญ่เป็นสารประกอบอินทรีย์ ประกอบด้วย โปรตีนคอลลาเจน และ โปรตีนชนิดอื่นที่ไม่ใช่คอลลาเจน ทั้งหมดถูกสร้างโดยเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) ในส่วนของโปรตีนคอลลาเจนซึ่งเกือบทั้งหมดเป็นคอลลาเจนชนิดที่ 1 โดยขบวนการสังเคราะห์เริ่มจากโปรตีนคอลลาเจนที่มีส่วนปลายทั้งสองด้านเป็นโปรเปปไทด์ (propeptides) คือ procollagen type I N-terminal peptides [PINP] และ C-term pro-peptides ร่างกายจะมีการตัดส่วนปลายทั้งสองด้านออก โปรตีนคอลลาเจนที่เหลือจึงสามารถสานกันเป็นร่างแหประกอบเป็นเนื้อเยื่อกระดูกต่อไป ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งส่วนปลายทั้งสองด้านที่ถูกตัดออกนั้น ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด ดังนั้นระดับ PINP ในเลือดจึงบ่งชี้ถึงอัตราการสร้างกระดูกในส่วนคอลลาเจนได้ โดยในปัจจุบัน PINP ได้รับการยอมรับว่าเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ของกระบวนการสร้างกระดูก ใช้พยากรณ์การเกิดภาวะกระดูกหัก การติดตามผลการรักษาภาวะกระดูกพรุน<sup>10</sup>



**รูปที่ 1** แสดงความสัมพันธ์ของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่กับการสร้างและการสลายกระดูก จากภาพจะเห็นถึงความสัมพันธ์ของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) เมื่อมีการทำงานมากขึ้น จะสามารถตรวจพบว่ามีระดับ BALP จะสูงขึ้นตามการสร้างกระดูกส่วน PINP โปรตีนที่เกิดขึ้นในขั้นตอนของกระบวนการสังเคราะห์เนื้อกระดูกที่เป็นโปรตีนส่วนคอลลาเจน TRAP 5b เป็นเอนไซม์ที่สัมพันธ์กับการทำงานของเซลล์สลายกระดูก(osteoclast) ส่วน CTX เป็นสายโปรตีนจากขบวนการการสลายเนื้อกระดูก

**คำย่อ** BALP= Bone Alkaline phosphatase ; CTX=Cross-linked C-term telopeptide of collagen type I ; PICP = procollagen type I C-terminal peptides ; PINP= procollagen type I N-terminal peptides ;TRAP 5b=Tartrate-Resistant Acid phosphatase (ดัดแปลงจาก Wheeler G, et al. J Transl Med 2013;11:201)

**PINP** ประกอบด้วยโปรคอลลาเจน 3 สาย คือ pro- $\alpha$ 1 2 สาย pro- $\alpha$ 2 1 สาย เชื่อมกันด้วยพันธะ non-covalent โดยค่าปกติของระดับ PINP ในคนทั่วไปเท่ากับ 100-200 มคก./ล. ซึ่งค่าจะมากขึ้นในเด็ก ในปัจจุบันมีการตรวจ PINP 2 รูปแบบ คือ intact PINP และ smaller antigenic PINP โดย intact PINP จะถูกเมแทบอลิซึมผ่านตับ ส่วน smaller PINP ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก ดังนั้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังควรตรวจในรูปแบบ intact PINP มากกว่า และพบว่าระดับ intact PINP ในเลือดมีความสัมพันธ์กับ bALP, osteocalcin และพาราไทรอยด์ฮอร์โมน เพื่อช่วยพยากรณ์การสร้างกระดูก<sup>11</sup>

**Cross-linked C-term telopeptide of collagen type I [CTX]** เป็นสายของกรดอะมิโนที่เกิดจากการสลายคอลลาเจน และถูกขับออกทางไต สามารถตรวจได้ทั้งในเลือดและปัสสาวะ การศึกษาในผู้ป่วยหญิงสูงอายุไตวายเรื้อรังระยะแรก พบว่าระดับ CTX ในเลือดและปัสสาวะสัมพันธ์กับการเกิดกระดูกหัก แต่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 รวมถึงในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่สรุปได้ว่าระดับของ CTX ทั้งในเลือด และในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับลักษณะพยาธิวิทยาของกระดูก<sup>12</sup> ในปัจจุบัน ผู้เขียนมีความเห็นว่าการใช้ Bone Collagen-Derived peptides ยังมีข้อจำกัดเรื่องความน่าเชื่อถือในการแปลผลในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง โดยเฉพาะระยะท้ายของโรค

#### Noncollagenous bone proteins

โปรตีนในกลุ่มนี้มีเป็นจำนวนมาก เช่น hyaluronan, sclerostin, matrix metalloproteinase, Gla protein, glycoprotein, enzymes เป็นต้น ซึ่งในที่นี้จะกล่าวถึงโปรตีนบางตัวที่ปัจจุบันมีข้อมูลสัมพันธ์กับความผิดปกติของแคลเซียม ฟอสเฟตและกระดูกในโรคไตวายเรื้อรัง

**Tartrate-resistant acid phosphatase** เป็น metalloenzyme ซึ่งจะทำงานอย่างมีประสิทธิภาพในสภาวะที่เป็นกรดและมีฤทธิ์ต่อต้านผลของสาร tartrate ยีนที่ควบคุมการสร้างอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 19 (TRAP gene) สร้างโดยเซลล์โมโนไซต์ เช่น แมคโครฟาจเซลล์เดนไดรติก เซลล์สลายกระดูก (osteoclast) สารชนิดนี้มี 2 ไอโซฟอร์ม คือ TRAP 5 เอ และ TRAP 5 บี โดยไอโซฟอร์มชนิด เอ ถูกสร้างโดยเซลล์แมคโครฟาจมีส่วนประกอบของกรดไฮอะลิก ส่วนไอโซฟอร์มบีถูกสร้างจากเซลล์สลายกระดูก ไม่มีส่วนประกอบของกรดไฮอะลิก ดังนั้น TRAP 5 เอ สัมพันธ์กับการอักเสบเรื้อรัง ส่วน TRAP 5 บี สัมพันธ์กับจำนวนและหน้าที่ของเซลล์สลายกระดูก รวมถึงพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อกระดูก ระดับในเลือดที่มากขึ้นช่วยในการวินิจฉัยและพยากรณ์ภาวะความผิดปกติของกระดูกในโรคไตวายเรื้อรัง (Renal osteodystrophy)<sup>13</sup> การทำงานของไตที่ลดลงไม่มีผลกับระดับ TRAP 5 บี ในเลือด<sup>14</sup> ดังนั้นในอนาคตการตรวจระดับ TRAP 5 บี ในเลือดจะเป็นอีกตัวบ่งชี้หนึ่งที่สัมพันธ์กับการสลายกระดูก แต่ในปัจจุบันยังมีปัญหาในเทคนิคการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ยังยาก

#### Gla Proteins: Matrix Gla protein, และosteocalcin

**Matrix Gla Protein** เป็นโปรตีนที่ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 84 ตัว สร้างจากกระดูก และ กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด อยู่ในกลุ่ม mineral-binding Gla-protein โปรตีนกลุ่มนี้จะมีส่วนประกอบของกรดกลูตามิกในจำนวนแตกต่างกันไป ซึ่งในส่วนของ MGP มีส่วนที่เป็นกรดกลูตามิกอยู่ 5 ตำแหน่ง ต้องอาศัย

ขบวนการคาร์บอกซิเลชัน (Carboxylation) โดยวิตามินเค ทำให้กรดกลูตามิกสามารถจับกับแคลเซียมและขบวนการฟอสโฟรีเลชัน (phosphorylation) ทั้ง 2 ขบวนการทำให้โปรตีนชนิดนี้ทำหน้าที่ได้สมบูรณ์ ข้อมูลในหนูทดลองที่ขาด MGP เกิดภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือด และหนูทดลองกลุ่มนี้มีอายุสั้นกว่าหนูทดลองปกติ<sup>15</sup> การทดลองในหนูที่เป็นไตวายเรื้อรังพบว่า การให้สารต่อต้านการออกฤทธิ์ของวิตามินเค หรือ ให้หนูรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคต่ำ พบว่าเกิดภาวะแคลเซียมสะสมผนังหลอดเลือดมากขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินเคในขนาดสูง<sup>16</sup>

กลไกในการป้องกันภาวะแคลเซียมสะสมในผนังของหลอดเลือดโดย MGP ยังไม่ทราบแน่ชัด สันนิษฐานว่า MGP มีผลป้องกันการตกตะกอนของผลึกแคลเซียม และฟอสเฟต หรือมีผลต่อการพัฒนาเปลี่ยนแปลงเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดจับกับ Bone morphogenetic proteins-2 [BMP-2] ซึ่งเดิมทำให้เกิดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด เมื่อ MGP ไปจับกับ BMP-2 เกิดการยับยั้งไม่ให้เกิดผลดังกล่าว<sup>17</sup> การศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของระดับ dephosphorelated undercarboxylated MGP [dp-ucMGP] ในเลือด ซึ่งระดับที่สูงของ dp-ucMGP สัมพันธ์กับภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ชัดเจน และระดับ dp-ucMGP จะลดลงอย่างมากเมื่อผู้ป่วยได้รับวิตามินเค<sup>18</sup> ผู้เขียนมีความเห็นว่า dp-ucMGP เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ที่สำคัญของภาวะแคลเซียมสะสมผนังหลอดเลือด และเป็นอีกปัจจัยหนึ่งซึ่งช่วยในการพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดได้ แต่การนำมาใช้ในเวชปฏิบัติของประเทศไทยคงต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมถึงประโยชน์และความคุ้มค่าในการส่งตรวจ

**Osteocalcin [OC] หรือ Bone Gla Protein** สร้างจากเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) เป็นโปรตีนชนิดที่ไม่ใช่คอลลาเจนที่มีมากที่สุดในการกระดูก ประกอบด้วยกรดอะมิโน 49 ตัว โดยมีกรดกลูตามิกอยู่ 3 ตำแหน่งอาศัยขบวนการคาร์บอกซิเลชัน (Carboxylation) โดยวิตามินเค เช่นเดียวกับ MGP เพื่อการทำงานที่สมบูรณ์ ปัจจัยที่มากกระตุ้นการสร้าง OC คือ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน และวิตามินดี<sup>19</sup>

จากการศึกษาพบว่า OC มี 2 รูปแบบ คือ carboxylated OC ซึ่งพบมากกว่าร้อยละ 50 และ uncarboxylated OC โดยพบว่า carboxylated OC มีความเกี่ยวข้องกับการเรียงตัวของผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) และการทำงานของเซลล์สร้างและเซลล์ทำลายกระดูก ส่วน uncarboxylated OC [ucOC] ออกฤทธิ์คล้ายกับฮอร์โมน โดยกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นอ่อนชนิดเบต้า กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน เพิ่มความไวของร่างกายต่ออินซูลิน ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า ucOC มีส่วนช่วยควบคุมสมดุลของน้ำตาลในร่างกาย<sup>20</sup> จากข้อมูลเบื้องต้นทำให้ทราบถึงหน้าที่ใหม่ของกระดูกที่เป็นเหมือนอวัยวะหนึ่งในระบบต่อมไร้ท่อ ทำหน้าที่ในการควบคุมสมดุลของน้ำตาลในร่างกาย และเป็นตัวบ่งชี้การทำงานของเซลล์สร้างกระดูกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

#### Glycoproteins: Osteoprotegerin [OPG], Sclerostin

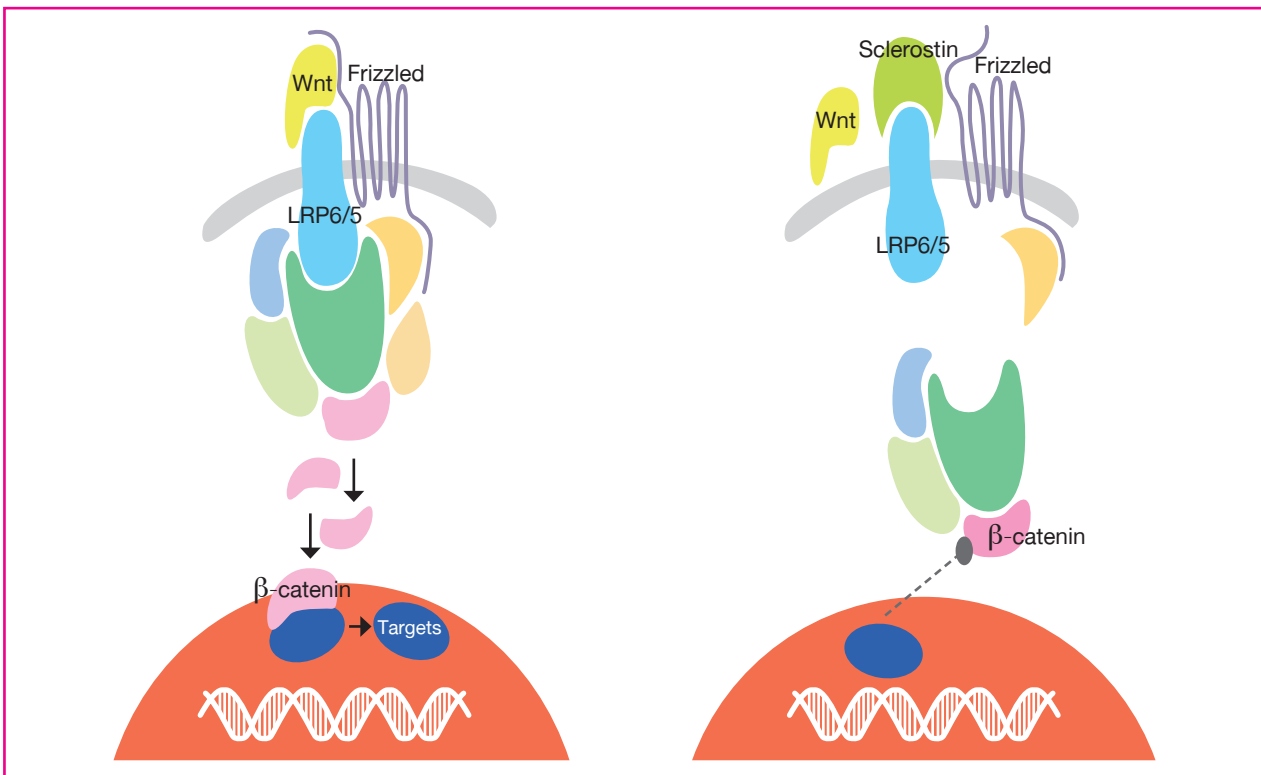
**Osteoprotegerin** เป็นไกลโคโปรตีน กลุ่ม Tumor necrosis factor [TNF] superfamily ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 380 ชนิด

โดยการทำงานสัมพันธ์กับโปรตีนอีก 2 ชนิด คือ Receptor activator of nuclear factor-kappa B [RANK], และ Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand [RANKL] เป็นระบบ RANK/RANKL/OPG มีผลต่อการทำหน้าที่ของเซลล์ในหลายระบบ เช่น กระดูก ต่อมไร้ท่อ เซลล์บุผนังหลอดเลือด และระบบภูมิคุ้มกัน OPG ทำหน้าที่แข่งกับ RANKL ในการจับกับ RANK ที่ผิว ของเซลล์โมโนไซต์ แมคโครฟาจ เซลล์เดนไดรติก เซลล์สลายกระดูก (osteoclast) มีผลต่อการทำหน้าที่ และการตายของเซลล์ดังกล่าว

OPG สร้างจากเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) ถูกกระตุ้นการสร้างโดย BMP-2 วิตามิน ดี 3 แคลเซียม เอสโตรเจน platelet-derived growth factor และถูกยับยั้งการสร้างโดยพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ยาสเตียรอยด์ ยาคุมกำเนิด พรอสตาแกลนดิน E2 เมื่อ OPG มากขึ้นจับกับ RANKL ชัดขวางการจับกันของ RANK/RANKL ทำให้มีการทำลายกระดูกลดลง ข้อมูลในหนูทดลองที่อยู่ในภาวะขาด OPG จะทำให้หนูเหล่านี้มีภาวะกระดูกพรุน ส่วนหนูที่มี OPG มากจะพบการสร้างกระดูกที่มากผิดปกติ<sup>21</sup> จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันผู้เขียนยังไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนของลักษณะพยาธิสภาพเนื้อเยื่อกระดูกกับระดับ OPG ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง แต่เนื่องจาก ระบบ RANK/RANKL/OPG นั้นสัมพันธ์กับระบบอื่นๆ นอกจากกระดูกดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น เช่นกลไกการอักเสบในร่างกาย หรือการแข็งตัวของหลอดเลือด จึงพบว่าระดับ OPG ในเลือดที่สูงสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมสะสมที่หลอดเลือดโคโรนารี

ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด หรือผ่าตัดปลูกถ่ายไตรวมถึงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งในกลุ่มประชากรที่เป็นและไม่ใช่ไตวายเรื้อรัง<sup>22</sup> ผู้เขียนคิดว่า OPG เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ที่มีความสัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าภาวะความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

**Sclerostin** เป็นไกลโคโปรตีนขนาดเล็ก สร้างจากเซลล์ osteocyte ควบคุมด้วยยีน SOST โดยจับกับ lipoprotein receptor-related protein 5 or 6 [LRP5/6] ทำหน้าที่ยับยั้งสัญญาณของระบบ Wnt- $\beta$ -catenin signaling ในภาวะปกติ การทำงานของระบบ Wnt- $\beta$ -catenin signaling เริ่มจาก Wingless-type mouse mammary tumor virus [Wnt] จับกับตัวรับที่ผิวเซลล์ ซึ่งประกอบไปด้วยโปรตีน frizzled และ lipoprotein receptor-related protein 5 or 6 [LRP6/5] เมื่อจับกันแล้วจะทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของโปรตีน  $\beta$ -catenin เข้าสู่นิวเคลียสส่งสัญญาณให้เซลล์ตัวอ่อนของเนื้อเยื่อกระดูก เปลี่ยนเป็นเซลล์สร้างกระดูกมากกว่าเซลล์สลายกระดูก ดังแสดงในรูปที่ 2 แต่ระบบดังกล่าวถูกยับยั้งการทำงานได้ด้วยโปรตีนหลายชนิด ที่พบในปัจจุบัน คือ sclerostin ปัจจัยที่กระตุ้นการสร้าง sclerostin คือ ฮอร์โมนแคลซิโทนิน BMP โรคเบาหวาน การอักเสบในร่างกาย ปัจจัยที่ลดการสร้าง คือ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน เอสโตรเจน การออกกำลังกาย<sup>23</sup> นอกจากนี้ อายุ และการทำงานของไตที่ลดลงมีผลทำให้ sclerostin เพิ่มขึ้น



**รูปที่ 2** อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง Wnt- $\beta$ -catenin signaling ของ sclerostin

**รูปด้านซ้าย** ระบบ Wnt- $\beta$ -catenin signaling เริ่มจาก Wingless-type mouse mammary tumor virus [Wnt] จับกับตัวรับที่ผิวเซลล์ ซึ่งประกอบไปด้วยโปรตีน frizzled และ lipoprotein receptor-related protein 5 or 6 [LRP5/6] เมื่อจับกันแล้วจะทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของโปรตีน  $\beta$ -catenin เข้าสู่นิวเคลียสส่งสัญญาณให้เซลล์ตัวอ่อนของเนื้อเยื่อกระดูก เปลี่ยนเป็นเซลล์สร้างกระดูกมากกว่าเซลล์สลายกระดูก

**รูปด้านขวา** แสดงการทำงานของ sclerostin ที่ขัดขวางการทำงานของระบบ Wnt- $\beta$ -catenin signaling โดยการจับกับตัวรับ lipoprotein receptor-related protein 5 or 6 [LRP5/6] (ดัดแปลงจาก Asamiya Y, et al. Renal Replacement Therapy 2016;2:8)

Sclerostin พบที่ไต กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด และลิ้นหัวใจเอออร์ติก อธิบายการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัว (atherosclerosis) และภาวะแคลเซียมสะสมผนังหลอดเลือด เนื่องจากไปกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของเซลล์บุผนังหลอดเลือด เปลี่ยนแปลงไปเสมือนเป็นเซลล์สร้างกระดูก<sup>24</sup> ในปัจจุบันข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับ sclerostin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ระดับ sclerostin ในเลือดจะสูงขึ้น เทียบกับคนที่มีการทำงานของไตปกติ<sup>25</sup> และสัมพันธ์กับระดับฟอสเฟตและ FGF-23 โดยสรุปบทบาทของ sclerostin ในด้านความผิดปกติของกระดูก พบว่าระดับ sclerostin ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง สัมพันธ์กับภาวะ adynamic bone ในด้านระบบหัวใจและหลอดเลือด พบมีความสัมพันธ์กับการแข็งตัวของหลอดเลือด แต่ยังไม่สรุปไม่ได้ชัดเจนว่า ระดับที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย

ดังนั้นยังต้องรอข้อมูล sclerostin การศึกษาในอนาคต เพื่อประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยต่อไป

### unสรุป

ความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูกในโรคไตวายเรื้อรัง เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขในการดูแลผู้ป่วยทั่วโลก แต่ละโรคมีอาการทางคลินิกที่ต่างกัน การตรวจเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนปัจจุบันมีความยากในทางเวชปฏิบัติผู้เขียนจึงได้รวบรวมข้อมูลของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ต่างๆ ในปัจจุบัน ดังสรุปการใช้ประโยชน์แต่ละตัวชี้วัดในตารางที่ 1 ซึ่งแต่ละชนิดก็มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกที่ต่างกัน รวมถึงความสัมพันธ์ของแต่ละตัวชี้วัดกับการทำงานของไต ในตารางที่ 2 เพื่อให้ผู้อ่านมีความเข้าใจและนำไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยได้ในอนาคต

**ตารางที่ 1** เปรียบเทียบความสัมพันธ์ของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่กับลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วย

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่กับความสัมพันธ์ทางคลินิก	การสลายกระดูก bone resorption	การสร้างกระดูก bone formation	Adynamic bone	ภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือด Vascular calcification	การโตเกินของหัวใจห้องล่างซ้าย LVH	กลุ่มอาการเมตาบอลิก Metabolic syndrome
Bone ALP	-	+++	-	+	-	+
FGF-23	++	-	-	-	+++	-
Klotho	++	-	-	+++	-	-
PINP	-	+++	-	-	-	-
CTX	+	-	-	-	-	-
TRAP 5b	+++	-	-	-	-	-
Matrix Gla protein	-	-	-	+++	-	-
Osteocalcin	-	+	-	-	-	++
Osteoprotegerin	-	+	-	++	-	-
Sclerostin	-	-	+++	++	-	-

**คำย่อ :** ALP=Alkaline phosphatase ; CTX=Cross-linked C-term telopeptide of collagen type I ; FGF-23= Fibroblast growth factor 23 ; PINP= procollagen type I N-terminal peptides ; Matrix Gla pprotein=Matrix Glutamic acid protein ; TRAP 5b= Tartrate-Resistant Acid phosphatase

**ตารางที่ 2** ความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจระดับของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ในเลือดกับการทำงานของไต

ระดับของสารในเลือดสัมพันธ์กับการทำงานของไต	
Bone ALP	ไม่สัมพันธ์
FGF23-	สัมพันธ์
Klotho	สัมพันธ์
PINP	ไม่สัมพันธ์
CTX	สัมพันธ์
TRAP 5b	ไม่สัมพันธ์
Matrix Gla protein	สัมพันธ์
Osteocalcin	สัมพันธ์
Osteoprotegerin	สัมพันธ์
Sclerostin	สัมพันธ์

**คำย่อ :** ALP=Alkaline phosphatase ; CTX=Cross-linked C-term telopeptide of collagen type I ; FGF-23= Fibroblast growth factor 23 ; PINP= procollagen type I N-terminal peptides ; Matrix Gla protein=Matrix Glutamic acid protein ; TRAP 5b= Tartrate-Resistant Acid phosphatase

## เอกสารอ้างอิง

- Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 9-396:(1)58;2000.
- Divieti Pajevic P. Recent progress in osteocyte research. *Endocrinol Metab* 61-255:(4)28;2013.
- Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol metab* 6-230:(5)20;2009.
- Haarhaus M, Monier-Faugere MC, Magnusson P, Malluche HH. Bone alkaline phosphatase isoforms in hemodialysis patients with low versus non-low bone turnover: a diagnostic test study. *Am J Kidney Dis* 105-99:(1)66;2015.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 51-45:(6655)390;1997.
- Hu MC, Shi M, Zhang J, Pastor J, Nakatani T, Lanske B, et al. *Klotho*: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J* 50-3438:(9)24;2010.
- Murali SK, Roschger P, Zeitz U, Klaushofer K, Andrukhova O, Erben RG. FGF23 Regulates Bone Mineralization in a 1,25(OH) D and *Klotho*-Independent Manner. *J Bone Mineral Res* 2016; 31:129-42.
- Koizumi M, Komaba H, Fukagawa M. Parathyroid function in chronic kidney disease: role of FGF-23/*Klotho* axis. *Contrib Nephrol* 23-180:110;2013.
- Faul C, Amaral AP, Oskoui B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 408-4393:(11)121;2011.
- Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 420-391:(2)22;2011.
- Alvarez L, Torregrosa JV, Peris P, Monegal A, Bedini JL, Martinez De Osaba MJ, et al. Effect of hemodialysis and renal failure on serum biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Metab* 9-254:(3)22;2004.
- Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* 6-523:(7)13;2002.
- Janckila AJ, Lederer ED, Price BA, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a as an inflammation marker in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 96-387:(4)71;2009.
- Shidara K, Inaba M, Okuno S, Yamada S, Kumeda Y, Imanishi Y, et al. Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 87-278:(4)82;2008.
- Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 81-78:(6620)386;1997.
- McCabe KM, Booth SL, Fu X, Shobeiri N, Pang JJ, Adams MA, et al. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int* 44-835:(5)83;2013.
- Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 62-1055:(11)87;2000.
- Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol* 75-568:(4)5;2010.
- Malluche HH, Faugere MC, Fanti P, Price PA. Plasma levels of bone Gla-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. *Kidney Int* 74-869:(6)26;1984.
- Clemens TL, Karsenty G. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis. *J Bone Miner Res* -677:(4)26;2011 80.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 19-309:(2)89;1997.
- Morena M, Terrier N, Jausset I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* -262:(1)17;2006 70.
- de Oliveira RA, Barreto FC, Mendes M, dos Reis LM, Castro JH, Britto ZM, et al. Peritoneal dialysis per se is a risk factor for sclerostin-associated adynamic bone disease. *Kidney Int* 45-1039:(5)87;2015.
- Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, Schneider R, Dohmen G, Autschbach R, et al. Sclerostin as a potential novel biomarker for aortic valve calcification: an in-vivo and ex-vivo study. *J Heart Valve Dis* 25-317:(3)22;2013.
- Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC, Hadj-Aissa A, Fouque D. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 23-819:(5)8;2013.

# Recent advances in the novel biomarkers for diagnosis of chronic kidney disease-mineral bone disorder

**Kasemsan Aramsaowapak, Bancha Satirapoj**

*Nephrology Division, Phramongkutklao Hospital*

---

## **Abstract**

Disturbances in mineral and bone metabolism and vascular calcification are common in early stage of chronic kidney disease (CKD). These abnormalities have been associated with increased cardiovascular disease and mortality rate. According to Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), bone biopsy with quantitative histomorphometric analysis is considered the gold standard in the diagnosis of CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD), but this invasive technique is not recommended of routine evaluation. Standard biochemical measurements have limited diagnostic and prognostic value. Novel serum CKD-MBD biomarkers such as fibroblast growth factor-23, bone alkaline phosphatase, osteocalcin, bone collagen-derived peptides, tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), Gla protein might aid risk assessment; however, studies have shown varying clinical utility in relation to progression of CKD, bone morphology, vascular calcification, incident cardiovascular disease and death. The present review summarizes and discusses a range of biomarkers in relation to these clinical endpoints in CKD-MBD and their application in clinical practice.

**Keywords:** CKD-MBD, vascular calcification, new biomarkers

---

# การให้สารน้ำทางหลอดเลือดในผู้ป่วยวิกฤติ เพื่อลดไตวายเฉียบพลัน

วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทคัดย่อ

การให้สารน้ำทางหลอดเลือดในผู้ป่วยวิกฤติเป็นการรักษาที่สำคัญเพื่อป้องกันไตวาย ในอีกแง่มุมหนึ่งการให้สารน้ำในปริมาณที่มากเกินไปเป็นเหมือนดาบสองคมที่ทำให้เกิดผลเสียต่อร่างกายได้ อาทิ ภาวะสมองบวม มีน้ำท่วมปอด มีเลือดคั่งในตับ เป็นต้น ภาวะติดเชื้อมีในกระแสเลือดเป็นภาวะหนึ่งที่ทำให้ glycocalyx ได้รับการบาดเจ็บและทำให้สารน้ำเคลื่อนที่สู่นอกระบบหลอดเลือดเกิดอาการบวมขึ้น ปัจจุบันทฤษฎีของ Starling ได้ถูกปรับปรุงใหม่จากการค้นพบ endothelial glycocalyx ที่ช่วยป้องกันสารน้ำเคลื่อนออกจากหลอดเลือดได้ นอกจากนี้ปริมาณสารน้ำแล้วชนิดของสารน้ำทางหลอดเลือดก็เป็นสิ่งสำคัญเช่นกัน การศึกษาล่าสุดพบว่า hydroxyethyl starch ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้ และเริ่มมีการศึกษาของการใช้สารน้ำที่มีปริมาณคลอไรด์น้อยเพื่อลดการเกิดไตวายและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยวิกฤติ

**คำสำคัญ:** สารน้ำทางหลอดเลือด, ผู้ป่วยวิกฤติ, ไตวายเฉียบพลัน

## บทนำ

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นปัญหาที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไปทั่วโลกพบอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันถึงร้อยละ 23.2<sup>1</sup> อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยภาวะวิกฤติพบสูงถึงร้อยละ 30 – 60<sup>1, 2</sup> โดยผลกระทบของภาวะไตวายเฉียบพลันส่งผลต่อการเพิ่มอัตราทุพพลภาพและเสียชีวิต รวมถึงการใช้ทรัพยากรปริมาณมากในการรักษา<sup>2</sup> ปัจจุบันการรักษานักผู้ป่วยวิกฤติได้มีการพัฒนาแนวทางการรักษาแบบใหม่ มีเครื่องมือที่ทันสมัยเพื่อช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตแก่ผู้ป่วย แต่ไม่ว่าเทคโนโลยีจะทันสมัยมากขึ้นเท่าใดก็ตาม ส่วนประกอบหนึ่งที่สำคัญและใช้กันมาอย่างยาวนานในการรักษาก็คือ “การให้สารน้ำทางหลอดเลือด” เพื่อช่วยในการประคับประคองให้สัญญาณชีพคงที่ ซึ่งสามารถเห็นได้จากแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยวิกฤติต่าง ๆ<sup>3-5</sup>

ช่วงทศวรรษที่ผ่านมาพบว่า การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยภาวะวิกฤติ อาจส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้ ถ้ามีการบริหารอย่างไม่เหมาะสม โดยเพิ่มโอกาสในการเสียชีวิต อัตราในการเกิดไตวายเฉียบพลัน อัตราในการครองเตียงของหอผู้ป่วยวิกฤติ รวมถึงระยะเวลาที่ใช้ยาเครื่องช่วยหายใจ<sup>6-11</sup>

อายุรแพทย์โรคไตมักจะได้รับการปรึกษาให้มีส่วนร่วมในการรักษาผู้ป่วยภาวะวิกฤติหลังจากการเกิดไตวายเฉียบพลันแล้ว อาจเป็นผลให้ผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น<sup>2</sup> และมีโอกาสเกิดเป็นไตวายเรื้อรังตามมาในอนาคต<sup>12</sup> ถ้าอายุรแพทย์โรคไตได้มีส่วนร่วมดูแลผู้ป่วยวิกฤติกับแพทย์เวชบำบัดวิกฤติ แพทย์แขนงอื่น ๆ และ พยาบาล ในหอผู้ป่วยแบบสหสาขาวิชาชีพ ตั้งแต่ช่วงแรกก่อนเกิดไตวายเฉียบพลัน น่าจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และลดการเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤติได้

ดังนั้นอายุรแพทย์โรคไตควรมีความเข้าใจเรื่องการให้สารน้ำทางหลอดเลือดในผู้ป่วยวิกฤติเป็นอย่างดี โดยในบทความนี้ทางผู้เขียนพจนานุกรมกล่าวถึง พยาธิสรีรวิทยาของเส้นเลือดขนาดเล็ก (Microvascular Physiology) และ การเลือกชนิดของสารน้ำทางหลอดเลือดดำเพื่อลดการเกิดไตวายเฉียบพลันและการเสียชีวิต

## พยาธิสรีรวิทยาและโครงสร้างของหลอดเลือดขนาดเล็ก (Microvascular structure and physiology)

น้ำเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของร่างกายมนุษย์ โดยร่างกายเราประกอบด้วยน้ำประมาณร้อยละ 60 โดย 2 ใน 3 ของปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายอยู่ภายในเซลล์ (Intracellular fluid, ICF) 1 ใน 3 ของปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายอยู่นอกเซลล์ (Extracellular fluid, ECF) โดย 3 ใน 4 ของปริมาณน้ำที่อยู่ภายนอกเซลล์เป็นน้ำที่อยู่ในเนื้อเยื่อล้อมรอบเซลล์ (Interstitial fluid, ISF) และ 1 ใน 4 ของปริมาณน้ำที่อยู่ภายนอกเซลล์เป็นน้ำที่อยู่ในหลอดเลือด (Intravascular fluid, IVF) มีการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของหลอดเลือดขนาดเล็กเพื่อให้เราเข้าใจถึงการแลกเปลี่ยนของ intravascular fluid กับ interstitial fluid

ตั้งแต่ พ.ศ. 2529, E. H. Starling ได้ทำการทดลองกับขาหลังของสุนัขโดยการฉีดน้ำเกลือเข้าไปใน Interstitial compartment แล้ววัดความเข้มข้นของเลือดดำที่ขาหลังของสุนัขพบว่าเลือดมีความเข้มข้นที่จางลง แต่เมื่อฉีดแทนน้ำเกลือด้วยพลาสมาซึ่งมีส่วนประกอบของโปรตีนคล้ายในเลือดของสุนัขกลับพบว่าความเข้มข้นของเลือดดำที่ขาหลังของสุนัขกลับมีความเข้มข้นเลือดจางลง<sup>13</sup> แปลว่า เส้นเลือดฝอยส่วนปลาย (postcapillary venules) สามารถดูดซึมน้ำกลับจาก interstitial compartment ได้ จากการทดลองนี้

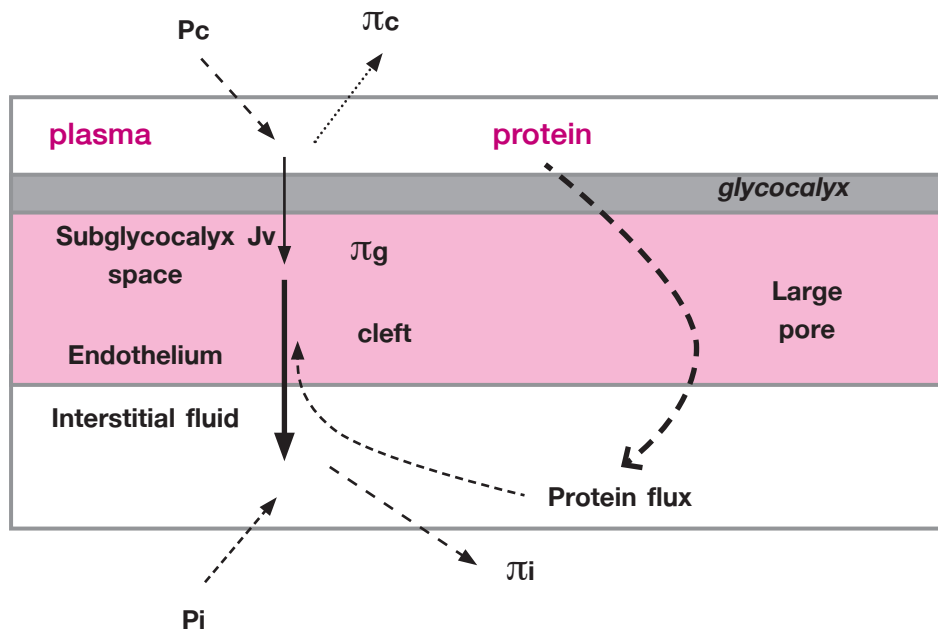
จึงได้เกิดการศึกษาเพิ่มเติม และได้สร้างสมการของ Starling (Starling equation) ขึ้น (รูปที่ 1) คือทิศทางและปริมาณการเคลื่อนที่ของสารน้ำ (flux,  $J_v$ ) ระหว่าง intravascular fluid และ interstitial fluid ขึ้นกับผลต่างระหว่างแรงดัน hydrostatic pressure ของทั้ง 2 compartment ลบด้วยแรงดึง colloids oncotic pressure ของทั้ง 2 compartment

เมื่อผ่านไป 25 ปีมีเทคโนโลยีที่ทันสมัยขึ้นก็พบว่า Starling equation ไม่สามารถอธิบายปรากฏการณ์การแลกเปลี่ยนของสารน้ำระหว่าง intravascular fluid กับ interstitial fluid หลาย ๆ อย่างได้ เช่น ปริมาณสารน้ำที่วิ่งจาก intravascular compartment เข้าสู่ interstitial compartment ไม่ได้มีปริมาณมากตาม Starling equation และ สารน้ำส่วนใหญ่ใน interstitial compartment ย้อนกลับสู่ intravascular compartment ผ่านทางระบบทางเดินน้ำเหลือง (lymphatic system) ไม่ได้ผ่านทาง การดูดซึมกลับบริเวณ postcapillary venule ตาม Starling principle ร่วมกับการค้นพบโครงสร้างใหม่ที่ผิวของเยื่อบุภายในผนังหลอดเลือด เรียกว่า endothelial glycocalyx (EGL) จึงเกิดการตั้งทฤษฎีใหม่ คือ revised Starling principle with glycocalyx model<sup>14, 15</sup>

Endothelial glycocalyx<sup>16</sup> อยู่บริเวณผิวของเยื่อบุภายในผนังหลอดเลือด (luminal surface of vascular endothelium) โครงสร้างเกิดจาก membrane – bound macromolecules คือ glycoprotein, proteoglycan และ glycosaminoglycan มาจัดเรียงตัวเป็นโครงสร้างบนผิวของเยื่อบุภายในผนังหลอดเลือด โดยมี cytoskeletal เชื่อมต่อกันเป็นร่างแหอยู่ในชั้น cellular matrix ลงไปจากชั้น glycocalyx ก็จะมี intraendothelial cleft ซึ่งเชื่อมระหว่าง endothelial surface ไปยัง interstitial compartment ภายใน endothelial cleft

จะมีกำแพงกันสารน้ำ เรียกว่า tight junction strand (TJ strand) TJ strand อยู่ห่างจากผิวของเยื่อบุผนังหลอดเลือดประมาณ 50 – 60 นาโนเมตร จึงทำให้เกิดช่องว่างภายใน intraendothelial cleft ตั้งแต่ผิวของเยื่อบุผนังหลอดเลือด ถึง TJ strand เรียกว่า subglycocalyx space TJ strand จะมีจุดที่เป็นช่องเป็นระยะ ๆ เพื่อให้สารน้ำผ่านลงไป ใน interstitial compartment ได้ glycocalyx ทำหน้าที่เป็น semipermeable membrane ไม่ยอมให้สารที่มีประจุลบ หรือมีขนาดใหญ่กว่า 70 กิโลดาลตันผ่านได้ จากการศึกษาพบว่า subglycocalyx space มีโปรตีนอยู่ปริมาณน้อยมาก<sup>14</sup> เนื่องจากโปรตีนในพลาสมาไม่สามารถผ่าน glycocalyx เข้ามาได้ และ โปรตีนใน interstitial space ก็ใหญ่เกินกว่าจะผ่านช่องว่างของ TJ strand เข้าไปได้ ดังนั้น osmotic pressure ใน subglycocalyx space จึงมีค่าต่ำมาก จากการค้นพบนี้จึงทำให้เกิดการปรับปรุง Starling principle ใหม่ (เปรียบเทียบความแตกต่างดังแสดงในตารางที่ 1)

การทบทวน starling principle ด้วย glycocalyx model สรุปว่า ทิศทางและปริมาณการเคลื่อนที่ของสารน้ำ (Flux,  $J_v$ ) ระหว่าง intravascular component กับ subglycocalyx space ขึ้นกับผลต่างระหว่างแรงดัน hydrostatic pressure ของทั้ง 2 compartment โดย hydrostatic pressure ของ subglycocalyx space เกิดจากความดันของ interstitial compartment ลบด้วยแรงดึง colloids oncotic pressure ของทั้ง 2 compartment<sup>14-16</sup> ซึ่งใน subglycocalyx space จะมี colloid oncotic pressure ที่ต่ำมาก จาก revised Starling principle ส่งผลว่า ทิศทางการเคลื่อนที่ของสารน้ำ (flux,  $J_v$ ) จะเคลื่อนที่ออกจาก intravascular compartment เข้า subglycocalyx space แล้วผ่านช่องว่างของ TJ strand เข้าสู่ Interstitial compartment.



รูปที่ 1 ทิศทางและปริมาณการเคลื่อนที่ของสารน้ำ (flux,  $J_v$ ) ระหว่าง intravascular fluid และ interstitial fluid

ตารางที่ 1 Starling principle เปรียบเทียบของเดิมกับของใหม่

	Original Starling principle	Revised Starling principle
Important structure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravascular compartment</li> <li>• Vascular endothelium (semipermeable membrane)</li> <li>• Interstitial compartment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravascular compartment</li> <li>• Endothelial glycocalyx with subglycocalyx space</li> <li>• Vascular endothelium</li> <li>• Interstitial compartment</li> </ul>
Transvascular; Colloids osmotic pressure (COP) different	Plasma – Interstitial COP different	Plasma – Subglycocalyx COP different
Net fluid movement (Flux, Jv)	Both filtration and absorption	Filtration, No absorption Jv is much less than predicted by starling principle.
Fluid return	Absorption post capillary venules (mostly), Lymphatic drainage (minimal)	Lymphatic drainage
Raising plasma COP	Can absorption from ISF to IVF.	Reduce net fluid filtration, but no absorption.

### การนำพลาสมาสารของหลอดเลือดขนาดเล็กไปประยุกต์ใช้ทางคลินิก

ในผู้ป่วยที่มีอาการบวม จาก revised Starling principle and glycocalyx model พบว่าไม่มีการ reabsorption fluid จาก interstitial compartment เข้าสู่ intravascular compartment ดังนั้นจึงเชื่อว่าการให้สารน้ำที่มี colloid osmotic pressure สูงจะเสียดึงดูดน้ำจาก interstitial compartment ได้ แต่จะไม่สามารถทำให้เกิด fluid reabsorption จาก interstitial fluid เพื่อลดอาการบวมได้<sup>15</sup>

ในภาวะที่มี systemic inflammation เช่น จาก sepsis, trauma, surgery, hyperglycemia และ rapid increase intravascular hydrostatic pressure จะทำให้เกิด glycocalyx injury ส่งผลให้เกิด permeability เสียไป เพิ่ม net fluid flux สู่อินเตอร์สทิเชียลคอมพาร์ตเมนต์มากขึ้น ทำให้ intravascular compartment มีปริมาณลดลง ซึ่งส่งผลต่อ hemodynamic ตามมา โดย fluid flux ที่เพิ่มขึ้นนั้นส่วนใหญ่เกิดจาก large pore ที่มี fluid flux ออกมาเยอะขึ้น<sup>14</sup> ดังนั้นจากทฤษฎีนี้การใช้ colloid solutions ในผู้ป่วยกลุ่มที่มี glycocalyx injury อาจได้ประโยชน์น้อยเนื่องจาก colloid solutions ที่ให้ไปนั้นจะไม่ได้อยู่ใน intravascular compartment ทั้งหมด เพราะมี large pore เพิ่มขึ้น ทำให้ colloid solutions ผ่าน large pore เข้าไปอยู่ใน interstitial compartment แทนที่จะอยู่ใน intravascular compartment

### ชนิดของสารน้ำที่รักษาหลอดเลือดดำ

สารน้ำที่ให้ทางเส้นเลือดถือกำเนิดมาตั้งแต่ พ.ศ. 2375 ซึ่งเป็นยุคที่ Indian blue cholera ระบาด ช่วงที่เกิดโรคระบาดนี้มีการรายงานว่าเลือดผู้ป่วยเหล่านี้จะมีสีดำข้นกว่าปกติมาก ซึ่งพยายามหาวิธีรักษาด้วยวิธีต่างๆ เช่น ทำการถ่ายเลือด (blood letting)

ล้วงคอให้อาเจียนเพื่อเอาสารพิษออก แต่พบว่าไม่ประสบความสำเร็จ Thomas Latta ได้ผลิตสารน้ำที่จะให้ทางหลอดเลือดเพื่อหวังจะรักษาที่เลือดมีสีดำเข้มข้น โดยสารน้ำประกอบด้วย โซเดียมคลอไรด์ (sodium chloride) 7.104 มิลลิกรัม, โซเดียมคาร์บอเนต (sodium bicarbonate) 2.59 กรัม ละลายในน้ำ 6 ออนซ์ เรียกว่า Latta's solution นายแพทย์ Robert Lewins ได้นำ Latta's solution มาใช้กับผู้ป่วยอหิวาตกโรค 6 คน ผลพบว่าได้ความสำเร็จอย่างดียิ่ง<sup>17</sup> หลังจากนั้นจึงมีการพัฒนาสารน้ำที่ให้ทางเส้นเลือดมาจนถึงยุคปัจจุบัน

สารน้ำที่ให้ทางเส้นเลือดนิยมแบ่งได้เป็น 2 ชนิดหลัก<sup>4, 18</sup> คือ

**1. Colloid solutions** คือ สารน้ำที่มีส่วนประกอบของสารโมเลกุลขนาดใหญ่ที่แทบจะไม่สามารถเคลื่อนที่จาก intravascular compartment ผ่าน capillary semipermeable membrane ที่ปกติเข้าสู่ interstitial compartment ได้ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม

**a. Human albumin in saline** ถูกผลิตโดยการแยก albumin มาจากเลือด และนำไปผ่านความร้อนเพื่อป้องกันการนำพาของเชื้อโรคต่าง ๆ มีความเข้มข้นทั้งแบบ 4%, 5%, 20% และ 25% ของ human albumin ในสารละลาย normal saline เนื่องจากการผลิตที่ยุ้งยากจึงมีราคาที่สูง

**b. Semi-synthetic colloids solution** เป็นการผลิตโดยนำแป้ง (starch) ชนิดต่าง หรือ gelatin มาดัดแปลงเพื่อให้อยู่ในเส้นเลือดได้นาน เช่น hydroxyethyl starch (HES) มีการเติม glucose molecule ลงไปเพื่อลดการถูก hydrolysis โดยเอนไซม์ amylase ที่มีในประเทศไทย ได้แก่ 6% HES (130/0.4), 3.5% urea-linked gelatin ข้อดีคือราคาถูกกว่า human albumin สามารถอยู่ใน intravascular compartment ได้นาน ข้อเสียคือมีการสะสมในผิวหนัง ตับ และ ไต

**2. Crystalloid solutions** คือ สารละลายที่ประกอบด้วย

สารที่มีประจุบวกและลบซึ่งสามารถผ่าน capillary semipermeable membrane ได้ โดยส่วนใหญ่จะต้องมีโซเดียมและคลอไรด์เป็นหลัก โดยทางทฤษฎีเชื่อว่าในสภาวะปกติ crystalloids จะ maintain Intravascular volume ได้น้อยกว่า colloids โดยอัตราส่วนประมาณ 1 ต่อ 3 ของ colloid solutions เทียบกับ crystalloid solutions

โดย crystalloid solutions แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ

**a. Normal saline (NSS)** เป็นสารน้ำทางเส้นเลือดดำที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ประกอบด้วยโซเดียม และคลอไรด์ในปริมาณ 154 มิลลิโมลต่อลิตร

**b. Balanced salt solutions** เป็นกลุ่มของสารน้ำทางเส้นเลือดดำที่เริ่มได้รับความนิยมและเป็นที่น่าสนใจมากขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากเริ่มมีการรายงานผลเสียจากการใช้ Normal saline ในปริมาณที่มากและรวดเร็วกับผู้ป่วย สำหรับ balanced salt solutions หรือเรียกอีกชื่อว่า physiologic solutions เนื่องจากจะเป็นสารน้ำทางเส้นเลือดดำที่มีส่วนประกอบของเกลือแร่และค่าความเป็นกรดต่างคล้ายในเลือดมากกว่า normal saline ได้แก่ ringer's lactate solution และ ringer's acetate solution ความแตกต่างของส่วนประกอบของสารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือด

	4% albumin	6% HES (130/0.4)	Urea-link Gelatin	0.9% saline	Balanced salt solutions	
Trade name	Albumex	Voluven	Haemaccel	Normal saline	Ringer's lactate	Acetar
Colloid source	Human donor	Maize starch	Bovine gelatin			
Osmolarity (mOsmol/Kg)	250	308	301	308	273	294
Sodium*	148	154	145	154	130	130
Chloride*	128	154	145	154	109	108
Potassium*			5.1		4	4
Calcium*			6.25		3.0	2.7
Buffer*					Lactate 28	Acetate 28
Octonate*	6.4					
ราคา / ลิตร(บาท)**	6,288	908	550	37	44	49

### ชนิดของสารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดกับผู้ป่วยวิกฤติ และไตวายเฉียบพลัน

สารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดในอูตมคติ น่าจะเป็นสารน้ำที่สามารถคาดเดาปริมาณที่จะอยู่ใน intravascular compartment ได้อย่างแม่นยำ และคงอยู่ใน intravascular compartment ได้นาน สามารถถูกเปลี่ยนแปลง และขจัดออกจากร่างกายได้หมด ไม่มีการสะสมในเนื้อเยื่อต่างๆ ไม่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อน มีประโยชน์ทางคลินิกอย่างชัดเจนคุ้มกับราคา<sup>4,18</sup> แต่จนถึงปัจจุบันเราก็กังไม่มีสารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดในอูตมคติ

ยิ่งในผู้ป่วยภาวะวิกฤติซึ่งมีพยาธิสรีรวิทยาของร่างกายเปลี่ยนแปลงไป ไม่ว่าจะเป็นตั้งแต่ระบบหลอดเลือดขนาดเล็กมี vascular permeability ที่ผิดปกติ มี systemic inflammation มีการกระตุ้น cytokine และ inflammatory mediator ต่างๆ มี organ dysfunction ร่วมด้วย<sup>4, 5</sup> ทำให้สารน้ำทางหลอดเลือดที่จะเลือกนำมาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความยาก และ น่าสนใจ ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มี

การศึกษาวิจัยเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก ว่ามีสารน้ำชนิดใดบ้างที่จะให้ผลลัพธ์ของผู้ป่วยวิกฤติดีขึ้น โดยทางผู้สนับสนุนจะเน้นในแง่ผลลัพธ์คือ การรอดชีวิต และการลดการเกิดไตวายเฉียบพลัน

### ประสิทธิภาพของสารน้ำชนิด colloid solutions เปรียบเทียบ crystalloid solutions

สารน้ำ colloid solutions เริ่มเป็นที่นิยมใช้ในในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤติ โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มี vascular permeability เสียไปอยู่ใน "leaky state" เช่น ผู้ป่วย sepsis เนื่องจากโดยทฤษฎีแล้ว colloid solution น่าจะอยู่ใน intravascular compartment ได้ดีกว่า crystalloid solutions ถึง 3 เท่า<sup>4, 18</sup> จึงพยายามนำ colloid solutions มาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อหวังลดอัตราการเสียชีวิต ลดการเกิดไตวาย

### หลักฐานของ Albumin solutions เทียบกับ Crystalloid solutions

จากการศึกษาของกลุ่ม SAFE study investigators ในปี

พ.ศ. 2547<sup>19</sup> ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ 4% albumin solution เทียบกับ NSS ทางเส้นเลือดในผู้ป่วยที่นอนในหอผู้ป่วยวิกฤติ โดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดตามที่ได้ตลอด 28 วัน หรือ จนย้ายออกจากหอผู้ป่วยวิกฤติ ผลลัพธ์คืออัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยวิกฤติทั้งหมด 6,997 คน เป็นผู้ป่วยอายุรกรรมร้อยละ 57 เป็นกลุ่มอาการ sever sepsis ร้อยละ 18 ได้รับ 4% albumin 3,497 คน ได้ NSS 3,500 คน median APACHE II score ของทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกันประมาณ 19 พบว่าอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันไม่แตกต่างกันคือ 726 (20.9%) คน และ 729 (21.1%) คน ในผู้ป่วยที่ได้แอลบูมินเทียบกับ NSS ตามลำดับ โดย relative risk 0.99 [95%confident interval; 0.91 to 1.09] เมื่อศึกษาใน subgroup population ที่ผู้ป่วยได้รับอุบัติเหตุ พบว่ากลุ่มที่ได้แอลบูมินเสียชีวิต 81 คนจาก 596 คน คิดเป็น ร้อยละ 13.6 มากกว่ากลุ่มที่ได้ NSS ที่เสียชีวิต 59 คนจาก 590 คน คิดเป็น ร้อยละ 10 โดยมีแนวโน้มที่จะมีนัยสำคัญทางสถิติ [P value 0.06] เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุทางสมอง พบว่า 59 คนจาก 241 คน คิดเป็น ร้อยละ 24.5 ของกลุ่มแอลบูมินเสียชีวิต ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้ NSS 38 คนจาก 241 คน คิดเป็น ร้อยละ 15.1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ relative risk 1.62 [95% confident interval; 1.12 to 2.34] สำหรับ subgroup population ที่เป็นผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง (severe sepsis) เสียชีวิตภายใน 28 วันไม่แตกต่างกันของทั้ง 2 กลุ่ม คือ ร้อยละ 30.7 และ ร้อยละ 35.3 ในกลุ่มแอลบูมิน และ NSS ตามลำดับ ระยะเวลาในการนอนหอผู้ป่วยวิกฤติ ระยะเวลาในการต้องบำบัดทดแทนไต ระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจ การเกิด new organ failure ไม่ได้แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีรายงานว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนจากสารน้ำที่ให้ ปริมาณอัตราส่วนของสารน้ำที่ให้ภายใน 4 วันแรกพบว่า อัตราส่วนของ albumin ต่อ NSS เท่ากับ 1 ต่อ 1.4

ในปี พ.ศ. 2549 ทาง SAFE study investigators<sup>20</sup> ต้องการศึกษาคผลของ albumin เทียบกับ NSS ในกลุ่มประชากรที่มีแอลบูมินในเลือดต่ำและปกติ โดยเชื่อว่ากลุ่มที่มีแอลบูมินในเลือดต่ำน่าจะได้ประโยชน์จากการให้แอลบูมิน โดยนำการศึกษาเดิมที่กล่าวมาก่อนหน้ามาทำการแบ่งเป็นกลุ่มที่มีแอลบูมินในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กรัมต่อลิตร และ อีกกลุ่มที่มากกว่า 25 กรัมต่อลิตร ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่มีแอลบูมินในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กรัมต่อลิตร มีอายุที่มากกว่า มีความรุนแรงของโรคที่มากกว่า มีสาเหตุจาก severe sepsis มากกว่า โอกาสเสียชีวิตภายใน 28 วันของกลุ่มที่แอลบูมินในกระแสเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กรัมต่อลิตร คือ 291 คนจาก 1228 คน ในกลุ่มที่ได้แอลบูมิน และ 321 คนจาก 1223 คน ในกลุ่มที่ได้ NSS โดย odds ratio 0.87 [95%confident interval; 0.73 to 1.05] ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาของ Caironi P. et al.<sup>21</sup> ในปี พ.ศ. 2557 ทำการศึกษาแบบ multicenter, open-label control trial โดยศึกษาถึงการให้แอลบูมินเสริมจาก crystalloid solutions เทียบกับ crystalloid solutions อย่างเดียวในผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock เพื่อให้ระดับแอลบูมินในเลือดสูงเกินกว่า 30 กรัมต่อลิตรตลอด โดยให้ 20% Albumin solution 300 มิลลิลิตรทางเส้นเลือดทุกวันเป็นเวลา 28 วัน หรือ จนออกจากหอผู้ป่วยวิกฤติ เพื่อดูผลลัพธ์คือการเสียชีวิตภายใน 28 วัน จากการศึกษาในกลุ่มที่ได้แอลบูมินเสริม

จาก crystalloid solutions มี 903 คน กลุ่ม crystalloid solution อย่างเดียวมี 907 คน เป็นผู้ป่วยอายุรกรรม 57% ความรุนแรง median SAP II score 48 มีความดันเลือดต่ำ ร้อยละ 62 ใช้เครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 80 ค่าเฉลี่ยแอลบูมินในเลือดประมาณ 24 กรัมต่อลิตร ผลการศึกษาพบว่าที่ 28 วัน กลุ่มแอลบูมิน เสียชีวิต 285 คน คิดเป็น ร้อยละ 31.8 ซึ่งไม่ต่างจากกลุ่ม crystalloid solution อย่างเดียวที่เสียชีวิต 288 คน คิดเป็น ร้อยละ 32 โดย relative risk 1 [95%confident interval, 0.87 to 1.14; P value 0.94] การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และ ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของทั้ง 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแอลบูมิน คือ ร้อยละ 21.9 และ ร้อยละ 24.6 ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม crystalloid solutions อย่างเดียวคือ ร้อยละ 22.7 และ ร้อยละ 21.4 ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างกันของอัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วัน ระยะเวลาในการนอนหอผู้ป่วยวิกฤติและนอนโรงพยาบาล ระยะเวลาในการหยาเครื่องช่วยหายใจ ของทั้ง 2 กลุ่ม ประโยชน์ที่เกิดอย่างมีนัยสำคัญจากการได้รับแอลบูมินเสริม คือ สามารถหยุดการใช้ vasopressor or inotropic agent ได้เร็วขึ้น มี mean arterial pressure ที่สูงกว่า มี cardiovascular SOFA score ที่ต่ำกว่า positive fluid balance ที่น้อยกว่า โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการให้ 20% albumin solution ในการศึกษา

Patel A. et al. ได้ทำ systematic review and meta-analysis การใช้ human albumin ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือด โดยดูผลลัพธ์คืออัตราการเสียชีวิต<sup>22</sup> พบว่ามีการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบระหว่าง albumin solution กับ crystalloid solutions ที่เป็น randomized control trial และมี bias น้อย มีทั้งหมด 6 การศึกษา คือ SAFE study 2004/2011<sup>19,23</sup>, ALBIOS 2014<sup>21</sup>, EARSS 2011, Friedman et al. 2008, Dolocek et al. 2009 และ V Heijden 2009 and Trof et al. 2010 พบว่าจาก meta-analysis อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ albumin เทียบกับ crystalloid solutions โดย relative risk 0.93 [95%confident interval; 0.86 to 1.01]

โดยสรุปการใช้ albumin solutions เทียบกับ crystalloid solutions ในผู้ป่วยวิกฤติ จากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่พบประโยชน์ของ albumin solutions ที่เหนือกว่า crystalloid solutions ในด้านของการรอดชีวิต การลดการเกิดไตวาย และลดการบำบัดทดแทนไต<sup>19, 21, 22</sup> พบว่าผู้ป่วยวิกฤติที่มีภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคและอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น แต่การให้ albumin solutions เพื่อเพิ่มระดับแอลบูมินในเลือดนั้นไม่สามารถลดอัตราตายได้<sup>20,21</sup> ข้อดีของ albumin solutions ที่มีเหนือ crystalloid solutions คือ ทำให้สัญญาณชีพคงที่ได้เร็ว หยุด vasopressor/inotropic agents ได้เร็วขึ้น มี positive fluid balance ที่น้อยกว่า แต่ก็ต้องแลกมาด้วยราคาที่สูงกว่ามากเช่นกัน สำหรับในผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุทางสมอง จากหลักฐานขณะนี้ไม่แนะนำให้ใช้ albumin solutions<sup>19</sup>

### หลักฐานของ Hydroxyethyl starch solutions กับ Crystalloid solutions

Hydroxyethyl starch (HES) เป็น colloid solutions อีกชนิดที่มีการใช้และการศึกษาอย่างแพร่หลายเนื่องจากมีราคาถูกกว่า albumin solution การศึกษาของ Brunkhorst et al. ในปี

พ.ศ. 2551<sup>6</sup> ทำการศึกษาแบบ two – by – two factorial ในกลุ่มผู้ป่วย severe sepsis โดยเปรียบเทียบการคุมน้ำตาลแบบเข้มงวด (ระดับน้ำตาล 80 – 110 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) กับ การคุมน้ำตาลแบบมาตรฐาน (ระดับน้ำตาล 180 – 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) รวมถึงเปรียบเทียบชนิดของสารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือด คือ 10% pentastarch solution (HES 200/0.5) กับ ringer's lactate solution (RLS) โดยดูผลลัพธ์คือ อัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน และ การเกิด organ failure การศึกษาได้ถูกยุติไปก่อนเนื่องจากทำ safety analysis หลังจากทำการศึกษาค้นคว้าได้ 488 คน พบว่ากลุ่มที่ได้ intensive blood sugar control มีปัญหา hypoglycemia ร้อยละ 12.1 ซึ่งสูงกว่ากลุ่ม conservative blood sugar control ที่มี hypoglycemia ร้อยละ 2.1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง 10% HES (200/0.5) กับ RLS ทำต่อในกลุ่ม conservative blood sugar control หลังจากทำการศึกษาต่อไปจนถึง 600 คน ทำ Interim analysis พบว่ากลุ่ม HES (200/0.5) มีอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันมากกว่ากลุ่ม RLS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 34.9 กับ ร้อยละ 22.8 ตามลำดับ และ ถ้าต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตกลุ่ม HES (200/0.5) จะต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตที่นานกว่ากลุ่ม RLS และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วันในกลุ่ม HES (200/0.5) คือ ร้อยละ 41 เทียบกับกลุ่ม RLS ร้อยละ 33.9 [P value 0.09] จึงต้องยุติการศึกษา

เมื่อวิเคราะห์ต่อพบว่าปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการเพิ่มอัตราที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต และ การเสียชีวิตภายใน 90 วันของกลุ่ม HES (200/0.5) พบว่ามีความสัมพันธ์กับปริมาณของ HES ที่ได้รับ โดยแบ่งเป็นกลุ่ม high dose HES คือ ได้รับปริมาณ HES มากกว่า 22 มิลลิตรต่อลิตรน้ำหนักตัวต่อวัน อย่างน้อยหนึ่งวันในช่วงที่อยู่ในการศึกษา พบว่ากลุ่มนี้จะมี median cumulative dose เท่ากับ 136 มิลลิตรต่อลิตรน้ำหนักตัว ส่วนกลุ่ม low dose HES กลุ่มนี้จะมี median cumulative dose เท่ากับ 48.3 มิลลิตรต่อลิตรน้ำหนักตัว พบว่าอัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วัน และ อัตราการบำบัดทดแทนไตเพิ่มขึ้นในกลุ่ม high dose HES อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม low dose HES และ เมื่อนำกลุ่ม low dose HES ไปเทียบกับกลุ่ม RLS พบว่า กลุ่ม low dose HES ยังมีอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และ อัตราการบำบัดทดแทนไตสูงกว่ากลุ่ม RLS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 30.9 กับ ร้อยละ 21.7 และ ร้อยละ 25.9 กับ ร้อยละ 21.3 ตามลำดับ

เนื่องจากความกังวลว่าผลเสียของ HES ในการศึกษาของ Brunkhorst et al. ในปี พ.ศ. 2551<sup>6</sup> น่าจะเกิดจากความเข้มข้นของ HES solution ซึ่งในการศึกษาของ Brunkhorst et al ใช้ 10% HES (200/0.5) และ เรื่องของน้ำหนักโมเลกุลที่มากถึง 200 กิโลดัลตัน ทำให้มีการสะสมที่ไต และ เนื้อเยื่อต่าง ๆ ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา จึงเกิดการศึกษาค้นคว้าที่เป็น multicenter randomized control trial ขนาดใหญ่อีก 2 การศึกษาโดยลดความเข้มข้น และ น้ำหนักโมเลกุลของ HES ลง

การศึกษาของ Perner et al.<sup>7</sup> ในปี พ.ศ. 2555 ทำการศึกษาในผู้ป่วย severe sepsis เปรียบเทียบระหว่างการให้ 6% HES (130/0.42) กับ ringer's acetate ในการใช้เป็น fluid resuscitation โดยจำกัดปริมาณ 6% HES (130/0.42) ไม่เกินวันละ 33 มิลลิตร

ต่อลิตรน้ำหนักตัว (ขนาดสูงสุดที่ไม่แนะนำให้เกินจากบริษัทผู้ผลิตคือ 50 มิลลิตรต่อลิตรน้ำหนักตัวต่อวัน) ผลของการศึกษาดูผลรวมของอัตราการเสียชีวิต และ ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตต่อเนื่องจนถึง 90 วัน จากการศึกษาที่มีผู้ป่วยในกลุ่ม 6% HES (130/0.42) 398 คน และ กลุ่ม Ringer's acetate 400 คน พบว่าผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลันตั้งแต่เริ่มการศึกษาประมาณร้อยละ 35 มีความดันโลหิตต่ำประมาณ ร้อยละ 84 และใช้เครื่องช่วยหายใจประมาณ ร้อยละ 60. พบว่าอัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วันของกลุ่ม HES เท่ากับ ร้อยละ 51 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม ringer's acetate ซึ่งเท่ากับ ร้อยละ 43 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ relative risk 1.17 [95%confident interval; 1.01 to 1.36] คิดเป็น number need to harm เท่ากับ 13 ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตต่อเนื่องจนถึง 90 วัน พบเพียงกลุ่มละ 1 คนเท่านั้น แต่ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตภายใน 90 วัน พบในกลุ่ม HES เท่ากับ ร้อยละ 22 เทียบกับกลุ่ม ringer's acetate เท่ากับ ร้อยละ 16 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับภาวะแทรกซ้อนกลุ่ม HES มี ภาวะแทรกซ้อน คือ เลือดออกปริมาณมาก และ ได้รับการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดมากกว่า Ringer's acetate

การศึกษาของ Myburgh et al. ในปี พ.ศ. 2555<sup>8</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤติ เปรียบเทียบระหว่าง 6% HES (130/0.4) กับ NSS สำหรับเป็น resuscitation fluid โดยให้ปริมาณของ 6% HES (130/0.4) ไม่เกิน 50 มิลลิตรต่อลิตรน้ำหนักตัวต่อวัน ผลลัพธ์คืออัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วัน ผู้ป่วยทั้งหมด 6,651 คน ได้รับ Resuscitation fluid เป็น 6% HES (130/0.4) 3,315 คน และ NSS 3,336 คน เป็นผู้ป่วย Sepsis ร้อยละ 29 มีไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 36 ใส่เครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 64 median APACHE II score 17 ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วันไม่แตกต่างกัน โดยของกลุ่ม HES คือ 597 (18%) คน และ กลุ่ม NSS คือ 566 (17%) คน สำหรับการบำบัดทดแทนไตพบว่า กลุ่ม HES มากกว่า กลุ่ม NSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 7 เทียบกับ ร้อยละ 5 ตามลำดับ relative risk 1.21 [95%confident interval, 1 to 1.45; P value 0.04] ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในทั้ง 2 กลุ่ม พบเพียง minor adverse event มากขึ้นในกลุ่ม HES คือ อาการคัน และ ผื่น

โดยสรุป hydroxyethyl starch เพิ่มการเกิดไตวายเฉียบพลัน และ การบำบัดทดแทนไต มีแนวโน้มที่จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยวิกฤติ<sup>6-8</sup> โดยเฉพาะกลุ่มที่ใช้ HES ที่มีความเข้มข้นสูง น้ำหนักโมเลกุลมาก และ ใช้ปริมาณต่อวันในปริมาณที่มากกว่า 22 มิลลิตรต่อลิตรน้ำหนักตัวต่อวัน<sup>6</sup> และ HES ยังเพิ่มผลข้างเคียงอื่น ๆ เช่น Coagulopathy ผื่น และอาการคัน<sup>7, 8</sup> ดังนั้นจากหลักฐานขณะนี้ทางผู้พนธ์ไม่แนะนำให้ใช้ HES ในผู้ป่วย sepsis และ ผู้ป่วยวิกฤติอื่น ๆ

ในปี พ.ศ. 2556 โดย Annane et al.<sup>24</sup> ได้ทำการศึกษา pragmatic international randomized trial เปรียบเทียบระหว่าง colloid solutions กับ crystalloid solutions เพื่อเป็น fluid resuscitation ในผู้ป่วยวิกฤติ เพื่อดูผลลัพธ์คืออัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันเป็น โดยการศึกษาครั้งนี้หลัง Randomization แพทย์ผู้รักษาสามารถเลือกชนิดสารน้ำในกลุ่มที่ randomization ได้เอง โดยปริมาณของ HES ต้องไม่เกิน 30 มิลลิตรต่อลิตรน้ำหนักตัวต่อวัน ส่วน

maintenance fluid ให้ใช้ เป็น isotonic crystalloid solutions ตลอดการศึกษา จากการศึกษาได้ผู้ป่วยในกลุ่ม colloid solutions 1,414 คน (สารน้ำเป็น HES 70%, gelatin 35%, albumin 20% และ dextran < 1%) และ crystalloid solutions 1,443 คน (สารน้ำเป็น NSS 86% และ balanced salt solutions 17%) สารน้ำในกลุ่ม crystalloid ส่วนใหญ่จะเป็น HES

โดยทั้งหมดมี sepsis ร้อยละ 54 hypovolemic shock ร้อยละ 40 และ trauma ร้อยละ 6 ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตใน 28 วันของทั้ง 2 กลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 25.4 ในกลุ่ม colloid solutions และ ร้อยละ 27 ในกลุ่ม crystalloid solutions แต่อัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วันในกลุ่ม colloid solutions น้อยกว่า crystalloid solutions อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 30.7 ในกลุ่ม colloid solutions และ ร้อยละ 34.2 ในกลุ่ม crystalloid solutions โดย relative risk 0.92 [95%confident interval, 0.88 to 0.99; P value 0.03] กลุ่ม colloid solution สามารถหยุดการใช้เครื่องช่วยหายใจ และ vasopressor/ Inotropic agent ได้เร็วกว่า crystalloid solutions

สำหรับเรื่องการบำบัดทดแทนไตที่ 7 วัน และ 28 วัน ทั้ง 2 กลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อทำ subgroup analysis เป็นกลุ่ม sepsis, hypovolemic shock และ trauma พบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ของทั้ง colloid และ crystalloid solutions ไม่ต่างกัน พบว่ากลุ่ม colloid solutions จะใช้ปริมาณสารน้ำใน 7 วันน้อยกว่า crystalloid solutions ประมาณ 1000 มิลลิลิตร

### ตารางที่ 3 การศึกษาการใช้ colloid solution ชนิดต่างๆ

Type of fluid	Number of trial	Number of participant	Pool risk ratio	95%Confident interval
Albumin / fractionated plasma protein	24	9,920	1.01	0.93 – 1.10
HES	25	9,147	1.10	1.02 – 1.19
Modified gelatin	11	506	0.91	0.49 – 1.72
Dextran	9	834	1.24	0.94 – 1.65

โดยสรุปในผู้ป่วยวิกฤตยังไม่มีความชัดเจนว่า colloid solutions มีประโยชน์เหนือกว่า crystalloid solutions สรุปจากหลักฐานการศึกษาที่สำคัญดังแสดงในตารางที่ 4

ในเรื่องอัตราการเสียชีวิต albumin solution มีแนวโน้มที่จะลดอัตราการเสียชีวิตได้ในกลุ่มผู้ป่วย Sepsis สามารถปรับระดับประคองสัญญาณชีพได้เร็ว มี fluid balance ที่ดีกว่า สามารถหยุดเครื่องช่วยหายใจได้เร็วขึ้น แต่ไม่สามารถลดการเกิดไตวายเฉียบพลัน ไม่สามารถลดการบำบัดทดแทนไตได้ ทางผู้นิพนธ์มีความเห็นว่าการใช้ albumin solution น่าจะมีที่ชี้ในผู้ป่วย septic shock ที่ได้ crystalloid solutions ปริมาณมากแล้วยังไม่สามารถ

การศึกษาของ Annane et al.<sup>24</sup> เป็นการศึกษาในแง่มุมมองของแนวทางการใช้สารน้ำ (Strategy management) เป็นหลัก ไม่ได้เป็นการเปรียบเทียบชนิดของสารน้ำแต่ละชนิด (แต่จะเห็นได้ว่าสารน้ำส่วนใหญ่ที่ถูกเลือกใช้ยังเป็น HES) ผลการศึกษาทำให้เห็นว่าแนวทางการเลือกใช้ colloid solutions เป็น resuscitation fluid ยังไม่ได้ประโยชน์เรื่องของการลดอัตราการเสียชีวิต การลดการเกิดไตวายเฉียบพลัน และ ลดการบำบัดทดแทนไต ที่เหนือกว่า crystalloid solutions

การศึกษานี้มีการใช้ HES ถึง ร้อยละ 70 ในกลุ่ม colloid solutions แต่กลับไม่พบการเพิ่มอัตราการบำบัดทดแทนไตเพิ่มขึ้นแบบการศึกษาที่ผ่านมาของ Perner et al.<sup>7</sup> และ Myburgh et al.<sup>6</sup> อาจเนื่องมาจากปริมาณ HES ที่ใช้ไม่เกิน 30 มิลลิลิตรต่อ กิโลกรัม น้ำหนักตัวต่อวัน หรือ กลุ่ม crystalloid solutions มีการใช้ NSS ในปริมาณที่มาก จึงได้รับคลอไรด์ปริมาณมากและเป็นพิษต่อไต colloid solutions มีแนวโน้มที่สามารถปรับระดับประคองสัญญาณชีพได้เร็วกว่า และ หยุดเครื่องช่วยหายใจได้เร็วกว่า crystalloid solutions

Parel P et al. ได้ตีพิมพ์ใน Cochrane review ปี พ.ศ. 2556<sup>25</sup> เปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตเมื่อใช้ fluid resuscitation เป็น colloid solutions เทียบกับ crystalloid solutions ในผู้ป่วยวิกฤต ทำ systematic review and meta-analysis ผลดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่า HES เป็น colloid solution ที่มีโอกาสเพิ่มอัตราการเสียชีวิตโดย pool risk ratio 1.10 [95%confident interval; 1.02 to 1.19]

ทำให้สัญญาณชีพคงตัวได้ดี หรือ มี positive fluid balance ปริมาณมากแล้ว ไม่แนะนำให้ใช้ albumin solution ในผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุทางสมอง

สำหรับ HES เพิ่มอัตราการเกิดไตวาย และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต รวมถึงมีผลข้างเคียง คือ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ผู้นิพนธ์มีความเห็นว่าไม่ควรใช้ HES ในผู้ป่วยวิกฤตถ้ามีความจำเป็นต้องใช้แนะนำให้ใช้ปริมาณที่น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัวต่อวัน ดังนั้นสารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดในผู้ป่วยวิกฤตเป็นหลักน่าจะเป็น crystalloid solutions เนื่องจากประสิทธิภาพ และ ราคาที่เหมาะสม

ตารางที่ 4 การศึกษาเปรียบเทียบการให้ fluid resuscitation ระหว่าง colloid กับ crystalloid solutions

Study	SAFE <sup>19</sup>	ALBIOS <sup>21</sup>	VISEP <sup>6</sup>	6S <sup>7</sup>	CHEST <sup>8</sup>	CRISTAL <sup>24</sup>
<b>Author/year</b>	Finfer S. / 2004	Caironi P. / 2014	Brunkhorst FM. / 2008	Perner A. / 2012	Myburgh JA. / 2012	Annan D. / 2013
<b>Center/country</b>	ICUs of 16 academic tertiary hospitals, Australia and New Zealand	100 ICUs, Italy	18 ICUs in academic tertiary hospitals, Germany	26 ICU (13 university-hospitals in Denmark, Norway, Finland, and Iceland	32 hospitals, Australia and New Zealand	57 ICU, France, Belgium, North America, Canada
<b>Design</b>	Multicenter, open-label, RCT	Multicenter, open-label, RCT	Multicenter, 2-by-2, RCT	Multicenter, parallel-group, blinded RCT	Multicenter, parallel-group, blinded, RCT	Multicenter, open-label, pragmatic RCT
<b>Population/setting</b>	ICU	severe sepsis	severe sepsis	severe sepsis	ICU	ICU
<b>Intervention (n)</b>	<b>4% albumin</b> (3497)	<b>20% albumin and crystalloid solution (910)</b>	<b>10% HES</b> (275)	<b>6% HES 130/0.42</b> (398)	<b>6% HES 130/0.4</b> (3358)	<b>Colloid solutions</b> (1414)
<b>Comparison (n)</b>	<b>Normal saline</b> (3500)	<b>Crystalloid solution</b> (908)	<b>Ringer's lactate</b> (262)	<b>Ringer's acetate</b> (400)	<b>0.9% NSS</b> (3384)	<b>Crystalloid solutions</b> (1413)
<b>Renal outcome: intervention vs comparison</b>	no AKI report.	<b>AKI:</b> 21.9% vs 22.7% (P = 0.71)	<b>AKI:</b> 34.9% vs 22.8% (P = 0.002)	<b>Doubling serum creatinine:</b> 41% vs 35% (P = 0.08)	<b>Renal outcomes:</b> RIFLE-R: 54% vs 57.3% (P = 0.007) RIFLE-I: 34.6% vs 38% (P = 0.005) RIFLE-F: 10.4% vs 9.2% (P = 0.12)	no AKI report
<b>Renal replacement therapy (RRT): intervention vs comparison</b>	<b>Duration RRT:</b> 0.48±2.28 vs 0.39±2.0 (P = 0.41)	<b>Use RRT:</b> 24.6% vs 21.4% (P = 0.11)	<b>Use RRT:</b> 31% vs 18.8% (P = 0.001)	<b>Use RRT:</b> 22% vs 16% (P = 0.04)	<b>Use RRT:</b> 7% vs 5.8% (P = 0.04)	<b>Use RRT:</b> 11.3% vs 11.94% (P = 0.90)
<b>Mortality: intervention vs comparison</b>	<b>28 days:</b> 20.9% vs 21% (P = 0.87)	<b>28 days:</b> 31.8% vs 32% (P = 0.94)	<b>28 days:</b> 26.7% vs 24.1% (P = 0.48)	<b>90 days:</b> 51% vs 43% P value 0.03	<b>90 days:</b> 18% vs 17% (P = 0.26)	<b>28 days:</b> 25.4% vs 27% (P = 0.26) <b>90 days:</b> 30.7% vs 34.2% (P = 0.03)

## ประสิทธิภาพของ balanced salt solution กับ normal saline

ตามที่กล่าวมาแล้ว crystalloid solutions มีสารน้ำที่สำคัญ 2 กลุ่มได้แก่ NSS และ balanced salt solutions โดย NSS เป็นสารน้ำที่ใช้กันมานานและแพร่หลายซึ่งประกอบด้วยเกลือโซเดียมและคลอไรด์ 154 มิลลิโมลต่อลิตร จะเห็นได้ว่าคลอไรด์ใน NSS มากกว่าในเลือดคนปกติถึง 1.4 เท่า มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าคลอไรด์ที่มากสามารถทำให้เกิด renal afferent arteriole หดตัวมากตามปริมาณคลอไรด์ที่เพิ่มขึ้น<sup>26</sup> ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเฉียบพลัน พบว่าการที่ผู้ป่วยวิกฤติที่มีระดับคลอไรด์ในเลือดที่เพิ่มขึ้น และ ได้รับคลอไรด์สะสมจากสารน้ำปริมาณมาก มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลที่มากขึ้น ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น เกลือแร่ผิดปกติมากขึ้น โดยเกิด hyperchloremic metabolic acidosis บ่อยที่สุด<sup>10, 11</sup> และ การให้สารน้ำในผู้ป่วยวิกฤติที่มีคลอไรด์น้อยสามารถชวยลดการเกิดไตวายเฉียบพลัน<sup>27, 28</sup>

balanced salt solutions หรือ physiologic solutions มีส่วนประกอบของเกลือแร่และความเป็นกรดต่างที่ใกล้เคียงกับในเลือด โดยมีคลอไรด์ที่น้อยกว่า NSS และมี buffer เป็นส่วนประกอบด้วย จึงเป็นสารน้ำทางเส้นเลือดที่ได้รับความสนใจว่าจะมาแทนที่ NSS ในการเป็น fluid resuscitation ในผู้ป่วยวิกฤติในอนาคต

### หลักฐานทางประสิทธิภาพของ balanced salt solutions เทียบกับ normal saline

ล่าสุดในปี พ.ศ. 2558 Young et al.<sup>29</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective, investigator initiated, multicenter, blinded, cluster-randomized, double crossover study เปรียบเทียบการใช้ fluid resuscitation ระหว่าง NSS กับ plasma-lyte (PL-148) โดย PL-148 เป็น balanced salt solution ประกอบด้วย โซเดียม sodium 140 mmol/l, potassium 5 mmol/l, chloride 98 mmol/l, magnesium 1.5 mmol/l, acetate 27 mmol/l และ gluconate 23 mmol/l ในผู้ป่วยวิกฤติ ผลลัพธ์คืออัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันภายใน 90 วัน โดยนิยามของไตวายเฉียบพลันในการศึกษานี้ คือ ค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าจากค่าเริ่มต้น หรือ มากกว่า 3.96 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรร่วมกับเพิ่มขึ้นมากกว่า 0.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แบ่งความรุนแรงของไตวายเฉียบพลันตาม RIFLE system และ KDIGO-AKIN staging

ผู้ป่วย 1,067 คน ได้รับ PL-148 และ 1,025 คน ได้รับ NSS โดยเป็นผู้ป่วยหลังผ่าตัดเป็นส่วนใหญ่ประมาณ ร้อยละ 71 ผู้ป่วยอุบัติเหตุที่ไม่ต้องรับการผ่าตัด ร้อยละ 4 และ ผู้ป่วยทางอายุรกรรม ร้อยละ 25 โดยมีผู้ป่วยที่เป็นติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) เพียงแค่ ร้อยละ 4 mean APACHE-II score 14.1 ค่าเฉลี่ยเริ่มต้นของ serum creatinine 0.98 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในกลุ่ม PL-148 และ 0.99 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในกลุ่ม NSS ผลการศึกษาพบว่าเกิดไตวายเฉียบพลันในกลุ่ม PL-148 102 (9.6%) คน และ ในกลุ่ม NSS 94 (9.2%) คน โดย relative risk 1.04 [95% confident interval, 0.80 to 1.36; P value 0.77] ถ้าดู renal outcome ตาม RIFLE system และ KDIGO staging ก็พบว่าทั้งสองกลุ่มเกิดผลลัพธ์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้รับการบำบัดทดแทนไตไม่แตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม คือ ร้อยละ 3.3

กับ ร้อยละ 3.4 ในกลุ่ม PL-148 กับ NSS ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยวิกฤติ และ ในโรงพยาบาลของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษานี้ยังไม่ได้แสดงประโยชน์ของ Balanced salt solution ที่เหนือกว่า NSS ในเรื่องของลดการเกิดไตวายเฉียบพลัน ลดการบำบัดทดแทนไต ลดอัตราเสียชีวิต แต่ข้อพิจารณาจากการศึกษานี้คือ ปริมาณสารน้ำที่ใช้ resuscitation เพียง 2,000 มิลลิลิตรในทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งอาจเป็นปริมาณที่ไม่มากพอให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากคลอไรด์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยหลังผ่าตัด มีผู้ป่วย sepsis น้อยมาก ความรุนแรงของโรคไม่รุนแรงมากจาก APACHE-II score > 25 มีแค่ร้อยละ 8 โดยอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน และ ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตค่อนข้างต่ำ เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Susantiphong P.<sup>1</sup> และ Hoste E.<sup>2</sup> จึงอาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่างกันอย่างชัดเจน

ขณะนี้ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนที่จะแสดงว่า balanced salt solutions ดีกว่า NSS ในเรื่องของลดการเกิดไตวายเฉียบพลัน ลดการบำบัดทดแทนไต และ ลดอัตราตาย ทางผู้นิพนธ์มีความเห็นว่า น่าจะต้องมี randomized control trial ที่มีขนาดใหญ่กว่านี้ มีผู้เข้าร่วมการศึกษามีอาการที่รุนแรงมากขึ้น เน้นกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรม โดยเฉพาะกลุ่ม sepsis ให้มากขึ้น น่าจะใช้ kidney injury – biomarker ใหม่ ๆ เช่น tissue inhibitors of metalloproteinase II (TIMP-2), insulin like growth factor binding protein 7 (IGFBP-7) และ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ร่วมในการวินิจฉัยการเกิดการบาดเจ็บของไต น่าจะทำให้ได้คำตอบที่ชัดเจนขึ้น

## สรุปการเลือกชนิดของสารน้ำที่หักทางหลอดเลือดกับผู้ป่วยภาวะวิกฤติ

ยังไม่มีสารน้ำในอุดมคติที่สามารถลดอัตราการเสียชีวิต ลดการเกิดไตวายเฉียบพลัน ลดการบำบัดทดแทนไตได้ ทั้งนี้จากปัจจัยทางเศรษฐกิจสถานะของประเทศไทย ทางผู้นิพนธ์มีความเห็นว่าในผู้ป่วยวิกฤติ สารน้ำที่ควรเลือกใช้ โดยเฉพาะสำหรับ resuscitation ควรเลือกใช้ crystalloid solutions เป็นอันดับแรก โดยสามารถเลือก NSS หรือ balanced salt solutions ก่อนก็ได้ แต่ถ้าใช้ NSS resuscitation ในปริมาณมากแล้วและยังต้องการให้สารน้ำต่อ แนะนำให้ใช้ balanced salt solutions เพื่อลดการเกิด hyperchloremic metabolic acidosis

สำหรับ colloid solutions แนะนำว่า albumin solutions ซึ่งอาจมีประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วย severe sepsis ที่สัญญาณชีพไม่คงที่หลังจากได้ crystalloid solutions ปริมาณมากแล้วและยังต้องการ fluid resuscitation ต่อ เพื่อให้สามารถคงสัญญาณชีพได้เร็ว ช่วยลดการเกิด positive fluid balanced และ ช่วยเรื่องการหย่าเครื่องช่วยหายใจได้เร็ว โดยไม่แนะนำให้ใช้ albumin solutions ในผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุทางสมอง

จากหลักฐานที่กล่าวมาทั้งหมดไม่แนะนำให้ใช้ HES solutions ในผู้ป่วยวิกฤติ ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ HES solutions แนะนำให้ใช้ที่มีความเข้มข้นต่ำ น้ำหนักโมเลกุลน้อย และ ปริมาณไม่เกิน 30 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน

สุดท้ายนี้ในการดูแลผู้ป่วยวิกฤติที่ดีเพื่อให้เพิ่มอัตราการรอดชีวิต

ลดการเกิดไตวายเฉียบพลัน ลดการบำบัดทดแทนไตคงไม่ได้อยู่ที่การเลือกสารน้ำทางเส้นเลือดเท่านั้น ควรต้องดูแลผู้ป่วยโดยใช้กลยุทธ์หลายๆ อย่างร่วมไปพร้อมกัน (bundle of care) ดูแลแบบองค์รวม (holistic approach) และ สหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team)

### เอกสารอ้างอิง

- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1482-93.
- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41(8):1411-23.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165-228.
- Raghunathan K, Murray PT, Beattie WS, Lobo DN, Myburgh J, Sladen R, et al. Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus. *Br J Anaesth* 2014;113(5):772-83.
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369(9):840-51.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358(2):125-39.
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367(2):124-34.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367(20):1901-11.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011;364(26):2483-95.
- Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1897-905.
- Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN, Munson SH, Khangulov V, Hayashida DK, et al. Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care* 2015;19:334.
- Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371(1):58-66.
- Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol* 1896;19(4):312-26.
- Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010;87(2):198-210.
- Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012;108(3):384-94.
- Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng* 2007;9:121-67.
- Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clin Nutr* 2008;27(2):179-88.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013;369(13):1243-51.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247-56.
- Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *B M J* 2006;333(7577):1044.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(15):1412-21.
- Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *B M J* 2014;349:g4561.
- Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011;37(1):86-96.
- Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *J A M A* 2013;310(17):1809-17.
- Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:Cd000567.
- Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension* 1998;32(6):1066-70.
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *J A M A* 2012;308(15):1566-72.
- Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive Care Med* 2015;41(2):257-64.
- Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *J A M A* 2015;314(16):1701-10.

# Fluid therapy in critically ill patients, for reduce acute kidney injury

**Wanjak Pongsittisak, Nattachai Srisawat**

*Nephrology Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University*

---

## **Abstract**

Adequate fluid resuscitation is one of the key treatment in prevent acute kidney injury (AKI). On the other side, Fluid overload can also affect to other organs such as brain edema, pulmonary edema, hepatic congestion, etc. Currently, Starling principle has been challenged. Since the emerging role of endothelial glycocalyx to prevent leakage of fluid form intravascular space. By severe sepsis, there is massive endothelial glycocalyx damaged resulting in interstitial edema. Not only amount of fluid administration but also type of intravenous fluid is important. Recently publication has shown hydroxyethyl starch damage to kidney in the critically ill setting. Moreover, there is increasing evidence of chloride - restrict solutions for improve outcome.

**Keywords:** intravenous fluid, critically ill, acute kidney injury

---

# แนวทางใหม่ของการวินิจฉัย และการรักษาภาวะไต อักเสบจาก Immunoglobulin A

ลธิพงษ์ ยิ้มสวัสดิ์, บัณฑิต ฤทธิพงษ์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

## บทคัดย่อ

ภาวะไตอักเสบที่เกิดจาก Immunoglobulin A (IgAN) เป็นโรคโกลเมอรูลัสชนิดปฐมภูมิที่มีความชุกมากที่สุดในโลก โดยเฉพาะทวีปเอเชียมีอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงที่สุด สำหรับข้อมูลในประเทศไทยพบ โรค IgAN ประมาณร้อยละ 30 จากการตรวจพยาธิสภาพไตของผู้ป่วยโรคโกลเมอรูลัสชนิดปฐมภูมิ และเป็นสาเหตุหลักของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจพยาธิสภาพไตที่เกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายถึงร้อยละ 50 ถึงแม้ว่าจะเป็นโรคที่มีความชุกและความสำคัญทางคลินิกและปัจจุบันมีความรู้และเข้าใจเกี่ยวกับพันธุกรรมและพยาธิสรีรวิทยาของโรค IgAN มากขึ้น แต่ยังไม่มีการรักษาที่มีประสิทธิภาพและจำเพาะเจาะจงโรค การสร้าง Galactose-deficient IgA1 มากขึ้นกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีเพื่อไปจับทำลายและเกิดการสะสมบริเวณเนื้อไตจนเกิดพยาธิสภาพขึ้น การศึกษาปัจจุบันมุ่งเน้นหาความผิดปกติทางพันธุกรรมและระดับโมเลกุลนำไปสู่การพัฒนาหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่มีความถูกต้องแม่นยำในการวินิจฉัย ติดตามผลการรักษา และพยากรณ์โรคเพื่อลดผลแทรกซ้อนจากการตรวจชิ้นเนื้อไต และคิดค้นแนวทางการรักษาใหม่ๆ ในบทความนี้จึงทำการทบทวนความรู้ความก้าวหน้าของพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรค การวินิจฉัยโรค รวมทั้งการรักษาใหม่ๆของโรค IgAN เพื่อเป็นแนวทางพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยโรค IgAN ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเหมาะสมต่อไปในอนาคต

**คำสำคัญ:** Immunoglobulin A, IgA nephropathy, Immunoglobulin A galactosylation

## บทนำ

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy (IgAN) เป็นสาเหตุของโรคโกลเมอรูลัสชนิดปฐมภูมิที่พบได้บ่อยทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ซึ่งมาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงได้หลากหลายและมีพยาธิสภาพทางไตแตกต่างกัน ถูกวินิจฉัยครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2512 โดยพยาธิแพทย์ชาวฝรั่งเศสชื่อ Berger และHinglais ได้รายงานกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัสสาวะผิดปกติร่วมกับพยาธิสภาพทางไตมีการสะสมของ IgA บริเวณ mesangium จึงเรียกโรคนี้ว่า Berger's disease<sup>1</sup> อุตบัติการณ์ของโรคมีการกระจายตัวแตกต่างกันในแต่ละทวีป พบความชุกของโรคมากที่สุดในทวีปเอเชีย คือประมาณร้อยละ 40 จากการตรวจพยาธิสภาพไต และมีรายงานมากกว่าร้อยละ 50 ของประชากรในประเทศจีนและญี่ปุ่น ซึ่งแตกต่างกับประชากรในทวีปแอฟริกา พบความชุกของโรคเพียงร้อยละ 5 จากการตรวจพยาธิสภาพไต แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคส่วนหนึ่งเป็นผลจากปัจจัยทางพันธุกรรมที่แตกต่างกัน<sup>2</sup> สำหรับข้อมูลในประเทศไทยจากการตรวจพยาธิสภาพไตของผู้ป่วยโรคโกลเมอรูลัสชนิดปฐมภูมิ 2,154ราย ช่วงปี พ.ศ. 2525 ถึง 2548 พบว่าโรค IgAN เป็นสาเหตุอันดับสองของโรคโกลเมอรูลัสชนิดปฐมภูมิคือ พบร้อยละ 17.9 แต่อย่างไรก็ตามพบว่า โรคIgAN มีความชุกเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จากร้อยละ 10.3 ในปี พ.ศ. 2526 เป็นร้อยละ 35.2 ในปีพ.ศ. 2548<sup>3</sup> เช่นเดียวกับข้อมูลของกลุ่ม Thailand Glomerular Research Network (TGRN) สำรวจผู้ป่วยโรคโกลเมอรูลัสในประเทศไทย 1,135 ราย ในปี พ.ศ. 2556 พบว่า โรค IgAN เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของของโรคโกลเมอรูลัสชนิดปฐมภูมิคือ พบร้อยละ 31.2

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคอย่างช้าๆ ประมาณร้อยละ 14-39 จะดำเนินไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังและได้รับการบำบัดทดแทนไต ในระยะเวลา 20 ปีหลังจากการวินิจฉัยโรค ปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายคือ ภาวะความดันโลหิตสูง โปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน และมีพยาธิสภาพไตแบบ hyalinosis, crescents หรือคะแนนการประเมินพยาธิสภาพไตที่รุนแรง (histopathological scoring systems)<sup>4</sup> จากข้อมูลของการบำบัดทดแทนไตของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยในปี พ.ศ. 2556 พบ โรค IgAN เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการตรวจพยาธิสภาพไตสูงถึงร้อยละ 48.7 ได้ ปัจจุบันมีความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาในการเกิดโรค IgAN มากขึ้น โดยพบว่ามีกรย่อยชนิด IgA จากพยาธิสภาพไตของผู้บริจาคไตสุขภาพแข็งแรงดีแสดงว่า มีภาวะโรคโกลเมอรูลัสแอบแฝงในประชากรทั่วไปเป็นจำนวนมากโดยที่ไม่เกิดโรค จากการติดตามผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตแล้วเกิดโรค IgAN ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพไตแตกต่างจากผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตที่มีไตวายเรื้อรังเดิมจากโรค IgAN ที่แสดงให้เห็นว่า มีการเกิดโรค IgAN ขึ้นใหม่เพิ่มมากขึ้น และทราบถึงพยาธิกำเนิดของโรค IgAN ว่าไม่ได้มีต้นกำเนิดจากภายในไต แต่มาจากกระบวนการเกิดโรคภายนอกไตแล้วทำให้เกิดพยาธิสภาพไตตามม<sup>5</sup> โดยความก้าวหน้าทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้ทราบถึงพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรค IgAN มากขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งจะนำมาสู่การพัฒนาการรักษาตามกลไกการเกิดโรคต่อไปนอกเหนือจากการรักษาโรค IgAN ในปัจจุบันตามคำแนะนำของ Kidney Disease Improve Global Outcome (KDIGO) ปี พ.ศ. 2557<sup>6</sup> โดยการควบคุมความ

ดันเลือดและลดโปรตีนในปัสสาวะด้วยยากกลุ่ม renin-angiotensin system (RAS) blockade และการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่มคอร์ติโค สเตียรอยด์ เพื่อลดการอักเสบของไตซึ่งมีหลักฐานการแพทย์สนับสนุนการรักษาดังกล่าวจำนวนจำกัด<sup>7</sup> จึงยังต้องการข้อมูลงานวิจัยในการรักษาโรค IgAN ที่มีคุณภาพอีกมาก

### พยาธิสรีรวิทยาของโรคไตอักเสบจาก IgAN

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาของโรค IgAN พบว่ามีการกระจายตัวแตกต่างกันในแต่ละทวีปและเชื้อชาติ โดยพบความชุกของโรค IgAN ในทวีปเอเชียมากกว่าทวีปยุโรปและแอฟริกาตามลำดับ<sup>2</sup> และพบว่าพาแฝดเหมือนหรือครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรค IgAN มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค IgAN โดยสามารถตรวจพบความผิดปกติของปัสสาวะและตรวจพบระดับ galactose-deficient IgA1 ในเลือดสูงกว่าปกติ<sup>8</sup> จึงเป็นเหตุผลสนับสนุนว่าโรค IgAN เป็นโรคที่ซับซ้อนของภูมิคุ้มกันต่อตนเองที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของรหัสพันธุกรรม จึงได้มีความพยายามศึกษาถึงตำแหน่งผิดปกติของการถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมในครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรค IgAN ด้วยวิธี genome-wide linkage analysis โดยพบความผิดปกติบนโครโมโซม 6p22-23 โดยถ่ายทอดแบบ autosomal dominant with variable (incomplete) penetrance<sup>9</sup> จากข้อมูลสนับสนุนนี้ทำให้มีความพยายามค้นคว้าและศึกษาถึงตำแหน่งความผิดปกติของรหัสพันธุกรรมการถ่ายทอดโรค IgAN อย่างต่อเนื่อง

การศึกษาของ Genome-wide association study (GWAS) ได้ศึกษาถึงตำแหน่งผิดปกติของการถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมโรค IgAN ในผู้ป่วยหลายเชื้อชาติพบว่าในคนยุโรปผิวขาวมีความสัมพันธ์กับกระบวนการนำเสนอแอนติเจน (major histocompatibility complex (MHC) ตำแหน่ง DQ และพบว่าในคนเอเชียซึ่งเป็นประชากรกลุ่มใหญ่ของการศึกษามีความผิดปกติเพิ่มเติมอีก 4 ตำแหน่งบน non-HLA loci<sup>10</sup> ดังนี้

1. โครโมโซม 1q32 ประกอบด้วยกลุ่มของยีน common deletion of the complement factor H related (CFHR) ซึ่งจะถูกลดหรือหายไปโปรตีน CFHR3 และ CFHR1 (CFHR3,1-delta) โดยจะไปทำหน้าที่ควบคุมระบบการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ในร่างกาย
2. โครโมโซม 8p23 ประกอบด้วยกลุ่มของยีน  $\alpha$ -defensin (DEFA) ซึ่งจะถูกลดหรือหายไปโปรตีนที่หลังจากเซลล์เยื่อผิวเพื่อต่อต้านเชื้อจุลชีพโดยเรียกเซลล์นี้ว่า  $\alpha$ -defensin
3. โครโมโซม 17p13 ประกอบด้วยกลุ่มของยีน TNFSF13 ซึ่งจะถูกลดหรือหายไปโปรตีน A proliferation-inducing ligand (APRIL) โดยจะไปทำหน้าที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผลิต IgA และมีความสำคัญในพัฒนาการเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิด B
4. โครโมโซม 22q12 ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มของยีน *HORMAD2* โดยยังไม่ทราบหน้าที่การทำงาน

จากผลการศึกษา GWAS ที่ผ่านมาสามารถอธิบายกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดโรคได้เพียงร้อยละ 5 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่น้อยมากของโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม โดยรูปแบบของยีนที่ผิดปกติจะพบได้บ่อยในคนเอเชียมากกว่าคนยุโรป ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาตำแหน่งผิดปกติของการถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมโรค IgAN โดยรวบรวมจากประชากรการศึกษาจำนวนถึง 20,612 ราย ซึ่งมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ถึง 2 เท่า และมีสัดส่วนคนเอเชียกับคนยุโรป

ใกล้เคียงกัน<sup>11</sup> ผลการศึกษาได้ค้นพบตำแหน่งผิดปกติของยีนเพิ่มเติมอีก 6 ตำแหน่งดังนี้คือ โครโมโซม 1p13 (VAV3 locus) โครโมโซม 9q34 (CARD9 locus) โครโมโซม 16p11 (ITGAM-ITGAX locus) HLA-DQ/DR และ DEFA ทำให้ในปัจจุบันสามารถค้นพบตำแหน่งผิดปกติของการถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมโรค IgAN ทั้งหมด 15 ตำแหน่ง และสามารถอธิบายได้ประมาณร้อยละ 6-8 ของประชากรกลุ่มเสี่ยงทั้งหมด<sup>12</sup> โดยพบว่า ยีนดังกล่าวมีบทบาทสำคัญในกระบวนการป้องกันและตอบสนองของเยื่อลำไส้ต่อสิ่งแปลกปลอม โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อแอนติเจนในลำไส้ และทวีปเอเชียมีการระบาดของหนองพยาธิหลายสายพันธุ์ จึงเป็นเหตุผลหนึ่งทำให้ เชื้อว่าความชุกของโรค IgAN มีมากขึ้นในคนเอเชียมากที่สุด และประชากรญี่ปุ่นมีความชุกของตำแหน่งผิดปกติของยีนการถ่ายทอดโรค IgAN มากที่สุด<sup>13</sup> สรุปรูปการศึกษาของ GWAS ในปัจจุบันค้นพบความผิดปกติของการถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมโรค IgAN ทั้งหมด 15 ยีน โดยกระจายตัวอยู่บนตำแหน่งโครโมโซมต่างๆ ทำให้สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรค IgAN ได้ละเอียดมากขึ้น โดยสัมพันธ์กับกระบวนการนำเสนอแอนติเจน (major histocompatibility complex (MHC) ระบบคอมพลีเมนต์ (CFHR1/3 and ITGAM-ITGAX loci) การควบคุมการสร้างอิมมูโนโกลบูลิน A จากเยื่อผิวและระบบสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรคโดยธรรมชาติ (DEFA, CARD9, ITGAM-ITGAX, and VAV3 loci)<sup>12</sup> จะเห็นได้ว่าพยาธิสรีรวิทยาของโรค IgAN มีกระบวนการเกี่ยวข้องหลายขั้นตอน ซึ่งหากขาดขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งไปจะไม่เกิดโรค จากการศึกษาของ Hitoshi Suzuki และคณะ<sup>6</sup> พบว่ามีอย่างน้อย 4 ขั้นตอนเรียกว่า Multi-hit pathogenesis model และจากการศึกษาของ GWAS ทำให้สามารถอธิบายกลไกการเกิดโรคได้อย่างละเอียดมากยิ่งขึ้นดังต่อไปนี้ (รูปที่ 1)

**ขั้นตอนที่ 1 (Hit 1):** การควบคุมกระบวนการสร้าง IgA1 และผลกระทบต่อทางพันธุกรรมต่อการเกิด Galactose-Deficient circulating IgA1

IgA ประกอบไปด้วย heavy chain และ light chain โดย heavy chain มี 2 ส่วนคือ constant region domains CH1 และ CH2 เชื่อมกันด้วย hinge region ซึ่งประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 13 ชนิด โดยมี Serine (Ser), Threonine (Thr) และ Proline (Pro) เป็นส่วนประกอบหลักและมีกลุ่มของคาร์โบไฮเดรตซึ่งเรียกว่า O-linked glycan chain ที่มีโครงสร้างเป็น N-acetylgalactosamine มาเชื่อมต่อบริเวณออกซิเจนอะตอมของ Serine (Ser) หรือ Threonine (Thr) โดยใช้เอนไซม์ N-acetyl-galactosaminyltransferases-2 และ -14 (GalNAc-T2 and GalNAc-T14) ตามด้วยการเติม galactose ให้กับ N-acetylgalactosamine โดยเอนไซม์ core-1- $\beta$ 1, 3-galactosyltransferase-1 (C1GalT1) และ chaperone Cosmc สุดท้ายมีการเติม sialic acid โดยใช้เอนไซม์ sialyltransferases ตามลำดับ โดย sialic acid สามารถเชื่อมต่อกับ N-acetylgalactosamine, galactose หรือทั้งคู่ แต่ถ้ามีการเติม sialic acid ให้กับ N-acetylgalactosamine ก่อนการเติม galactose แล้ว จะไม่สามารถเติม galactose ต่อไปได้ ทำให้ O-linked glycan chain นั้นขาด galactose เกิดเป็น Galactose-Deficient IgA<sup>6,14</sup>

โรค IgAN พบว่าบริเวณ hinge region ของ IgA ขาด galactose เนื่องจากเซลล์ที่มีหน้าที่สร้าง IgA1 มีการทำงานของเอนไซม์

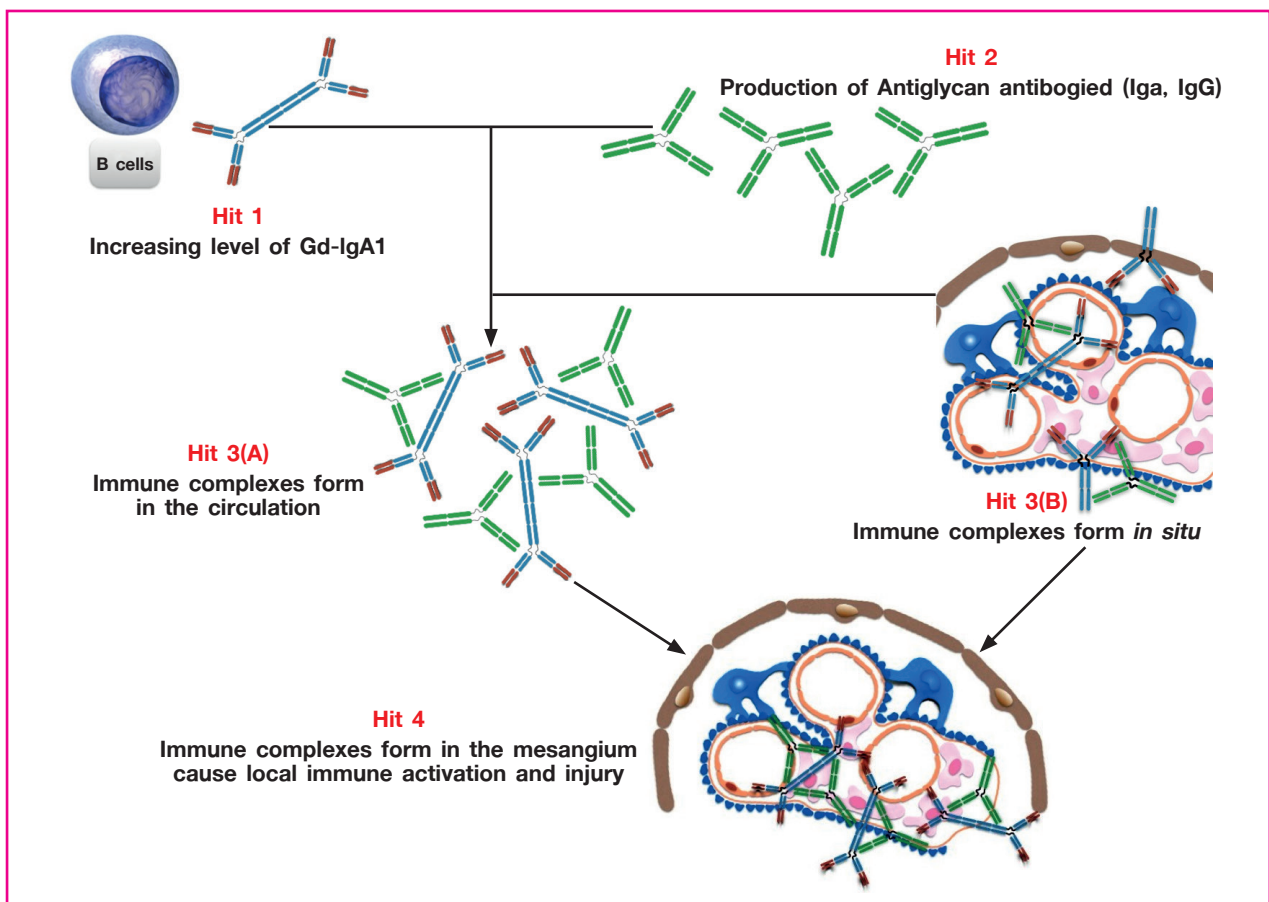
ที่ใช้ในกระบวนการ glycosylation ที่ไม่สมดุลกัน โดยมีการทำงานของ C1GalT1 ลดลงและมีการทำงานเพิ่มขึ้นของ  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminide- $\alpha$ -2,6-sialyltransferase 2 (ST6GalNAc-II) ด้วยเหตุนี้ จึงทำให้บริเวณตำแหน่ง IgA1 hinge มีการขาด galactose (Gd-IgA1) มากขึ้น โดยพบส่วนใหญ่ใน polymeric IgA1 ซึ่งจะถูกล้างจากเซลล์บริเวณเยื่อปิวหลัง จากถูกกระตุ้นเมื่อ Gd-IgA1 ที่มีความผิดปกติเพิ่มมากขึ้น จะกระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกันต่อ Gd-IgA1 เกิดเป็น polymeric Gd-IgA1 (Antiglycan antibodies that recognize GalNAc-containing epitopes on Gd-IgA1)

ในทฤษฎีปัจจุบันเชื่อว่าสาเหตุที่มีการตรวจพบ polymeric Gd-IgA1 ในกระแสเลือดเนื่องจากเซลล์พาสมาในร่างกายนี้อาจสร้าง IgA1 บริเวณเยื่อปิวเกิดกระบวนการ mistrafficking, mis-homing เข้าไป บริเวณไซโทครอกหรือบริเวณอื่นๆของร่างกาย เนื่องจากความผิดปกติของตัวรับ Toll-like receptors (TLRs) และอีกทฤษฎีหนึ่งเชื่อว่า มีตัวกระตุ้นบริเวณเยื่อปิว ซึ่งอาจเกิดจากเชื้อโรค อาหาร หรือ สารเคมี ทำให้มีการตอบสนองของเซลล์ที่สร้าง IgA1 ทำให้มีการผลิต polymeric Gd-IgA1 ออกมาเป็นปริมาณมาก โดยจากผลการศึกษาของ GWAS ในปัจจุบันพบความผิดปกติบนตำแหน่งของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเหล่านี้อยู่บนโครโมโซม 22q12

(HORMAD2), 8p23 (DEFA), และ 17p13 (TNFSF13)<sup>11</sup>

**ขั้นตอนที่ 2 (Hit 2):** การสร้างแอนติบอดีต่อ Galactose-Deficient IgA1

เนื่องจากพบว่า การสร้าง Gd-IgA1 เพียงอย่างเดียวไม่สามารถทำให้เกิดโรค IgAN ได้ ต้องมีการกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อ polymeric Gd-IgA1 (Antiglycan antibodies GalNAc-containing epitopes on Gd-IgA1) และ เกิดเป็น pGdIgA1-IgG/IgA immune complex ซึ่งมี soluble CD89, fibronectin, collagen และ laminin เป็นส่วนประกอบเพิ่มขึ้นในกระแสเลือด<sup>15</sup> จากผลการศึกษาปัจจุบันพบว่า เชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสบางชนิดแสดง N-acetyl-galactosamine (GalNAc) บนพื้นผิวเซลล์กระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันเกิดเป็น immune complex ได้<sup>16</sup> โดย immune complex นี้จะไม่ถูกทำลายที่ตับ เพราะไม่สามารถจับกับ asialoglycoprotein receptor (ASGP-R) บริเวณตับได้ จึงทำให้ immune complex ในกระแสเลือดมากขึ้นและกรองผ่านไตไปสะสมบริเวณ mesangium เกิดโรคไตตามมา จากผลการศึกษาของ GWAS ในปัจจุบันพบความผิดปกติบนตำแหน่งของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการนี้อยู่บนโครโมโซม 6p21 (HLA-DRB1/DQB1, HLA-DPB1/DPB2 และ TAP1/PSMB9) ซึ่งทำหน้าที่เป็น Class II major histocompatibility complex<sup>13</sup>



**ขั้นตอนที่ 1 (Hit 1):** การควบคุมกระบวนการสร้าง IgA1 และผลกระทบทางพันธุกรรมต่อการเกิด galactose-deficient circulating IgA1

**ขั้นตอนที่ 2 (Hit 2):** การสร้างแอนติบอดีต่อ galactose-deficient IgA1

**ขั้นตอนที่ 3 (Hit 3):** การสร้าง pathogenic IgA1-containing immune complexes และการสะสมบริเวณ mesangial

**ขั้นตอนที่ 4 (Hit 4):** การกระตุ้นกระบวนการอักเสบและระบบคอมพลีเมนต์

**ขั้นตอนที่ 3 (Hit 3):** การสร้าง pathogenic IgA1-containing immune complexes และการสะสมบริเวณ mesangium

เมื่อ pGd-IgA1-IgG/IgA immune complex เพิ่มมากขึ้นในกระแสเลือดจะถูกกรองผ่านไตแล้วไปสะสมบริเวณ mesangium บางสมมุติฐานเชื่อว่า มีการสะสมของ polymeric Gd-IgA1 ที่บริเวณ mesangium ก่อนจึงมีการกระตุ้นการสร้าง anti-glycan antibody ตามมารวมกันเป็น immune complex บริเวณ mesangium จากนั้นจึงมีการกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ mesangium ซึ่งบริเวณผิวของเซลล์ mesangium จะมีตัวรับของ IgA(IgA-R) คือ ASGP-R<sup>(17)</sup>, CD 89, transferrin receptor (TfR1 or CD71), Fc alpha mu receptor (Fc $\alpha$ / $\mu$ R) และ pIgAR โดยตัวรับเหล่านี้สามารถพบบนผิวของเม็ดเลือดขาว macrophage หรือ monocyte ได้ด้วย<sup>18</sup>

**ขั้นตอนที่ 4 (Hit 4):** การกระตุ้นกระบวนการอักเสบและระบบคอมพลีเมนต์

หลังจากที่มี immune complexes สะสมบริเวณ mesangium จะมีการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ชนิด alternative pathway โดยเฉพาะ C3 membrane attack(C5b-9) กับ mannose-binding lectin(MBL) pathway ร่วมกับการกระตุ้นกระบวนการอักเสบต่างๆ และการสร้างไซโตไคน์ทำให้เกิดผลดังนี้<sup>2,11,13,19</sup>

1. ภาวะบาดเจ็บบริเวณ mesangium เนื่องจาก IgA1-ICs มีส่วนประกอบของ sialic acid ปริมาณมากซึ่งมีประจุเป็นลบทำให้มีการแทรกตัวเม็ดเลือดขาวเซลล์ mesangium แบ่งตัวมากขึ้นและเกิดกระบวนการอักเสบ โดยกระตุ้นการทำงานของ p42/p44 mitogen activated protein kinase, activator protein 1, และ nuclear factor kappa b (NF- $\kappa$ B) และกระตุ้นการสร้าง interleukine (IL)-6, transforming growth factor $\beta$  (TGF $\beta$ ), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) และ monocyte chemo attractant protein (MCP-1) นอกจากนี้ยังมีการสร้าง vascular endothelium growth factor(VEGF) ลดลง การสร้าง integrin และสร้าง extracellular matrix เพิ่มมากผิดปกติ

2. ภาวะบาดเจ็บของเซลล์ podocytes พบว่าโรค IgAN มีจำนวน podocytes ลดลงและเกิดการหลุดลอกออกจากผนังโกลเมอรูลัส (glomerular basement membrane) เนื่องจากมีปริมาณโปรตีน nephrin ลดลง ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของ podocyte slit diaphragm อีกประการหนึ่งคือมีการสร้าง CXCL1 และ TGF $\beta$  เพิ่มขึ้นทำให้เกิดการบาดเจ็บ และตายของเซลล์ podocytes

3. พังผืดบริเวณ tubulo-interstitium เมื่อไตอักเสบมากขึ้น IgA1-ICs จะถูกกรองผ่านไปยังท่อไตส่วนต้นเกิดกระตุ้นการหลั่งสารอักเสบและ angiotensin II ทำให้ท่อไตส่วนต้นบาดเจ็บและตาย นอกจากนี้ผลของการกระตุ้นเซลล์ mesangium, TGF $\beta$  ที่มากขึ้นยังทำให้เซลล์ท่อไตเกิดเป็นพังผืดขึ้น

จากผลการศึกษาของ GWAS ในปัจจุบันพบตำแหน่งของยีนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ที่อยู่บนโครโมโซม 1q32 (CFHR3/1) โดยถ้ามี deletion ของ complement factor H related genes 3/1(CFHR3,1-del) สามารถป้องกันการเกิดโรค IgAN ได้ เพราะในภาวะปกติ FactorH(FH) ทำหน้าที่ยับยั้งการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ การวินิจฉัยโรค

อาการและอาการแสดงของโรค IgAN มีหลากหลาย พบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่การวินิจฉัยที่แน่นอนอาศัยการตรวจพยาธิสภาพไต โดยพบการย้อมติดของ IgA ใน mesangium อย่างน้อย 1+ โดยวิธี immunofluorescence หรือ immunoperoxidase แต่ส่วนใหญ่จะมี IgA ย้อมติดใน mesangium อย่างน้อย 2+หรือมากกว่า และเป็น polymeric IgA1 ส่วนIgG, IgM,  $\lambda$  light chain,  $\kappa$  light chain และ C3สามารถย้อมติดร่วมด้วยได้ แต่ต้องย้อมติดเข้มน้อยกว่า<sup>20</sup> พยาธิสภาพไตจากการกลองจุลทรรศน์ธรรมดาพบได้หลากหลายตั้งแต่ปกติหรือผิดปกติเพียงเล็กน้อย mesangial hyperplasia (เซลล์ mesangiumมากกว่า 4 เซลล์ต่อบริเวณ mesangium บนชั้นเนื้อที่ตัดหนา 3 ไมครอน), endocapillary proliferation, crescentic lesion หรือ membranoproliferative pattern เมื่อการดำเนินโรคไปสู่ระยะเรื้อรังจะพบ tubular atrophyและพังผืดบริเวณ interstitium ลักษณะทางกลองจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบ electron dense สะสมบริเวณ mesangium และ paramesangium แต่สามารถพบได้บริเวณ subendothelium และ subepithelium ได้เล็กน้อย ร่วมกับพบการบางตัวและแตกเป็นบางส่วนของผนัง glomerular basement membrane (GBM) ในปัจจุบันใช้การจำแนกลักษณะทางพยาธิสภาพไตตาม Oxford classification เป็นดัชนีการพยากรณ์โรค<sup>21</sup> ซึ่งเป็นข้อมูลการศึกษาย้อนหลังของผู้ป่วย IgAN จำนวน 265 ราย จากทวีปยุโรปอเมริกาและเอเชีย โดยเป็นผู้ใหญ่ร้อยละ 78 ให้คะแนนตาม ระบบ MEST (M, mesangium hypercellularity; E, endocapillary hypercellularity; S, segmental sclerosis; T, tubular atrophy)โดยขึ้นเนื้อไตต้องมีมากกว่าเท่ากับ 8 โกลเมอรูลัสจากผลการตรวจพยาธิสภาพไต พบว่า M, S, T เป็นตัวแปรที่บอกการพยากรณ์การดำเนินไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ ส่วนตัวแปร E ช่วยพยากรณ์ว่าผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันหรือไม่ ซึ่งจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ เนื่องจากไม่รวมกลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 กรัมต่อวัน อัตราการกรองไตน้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร และผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเข้าสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายภายใน 12 เดือน<sup>21,22</sup> ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการของโรคน้อย ผู้ป่วย rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) หรือผู้ป่วยไตวายเรื้อรังแบบรุนแรงอาจไม่สามารถใช้ MEST มาพยากรณ์โรคได้ ต่อมาเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบเป็นระบบของการศึกษาที่ใช้ระบบ MEST พยากรณ์โรค พบว่าตัวแปร E ไม่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคเช่นกัน และมีตัวแปรใหม่คือ C (Crescents) สามารถใช้พยากรณ์โรคได้เช่นเดียวกับ M, S, T<sup>23</sup>

จากการศึกษา VALIGA (European Validation of the Oxford Classification of IgAN) ถึงความน่าเชื่อถือและความแม่นยำของ MEST ต่อการดำเนินโรค และพยากรณ์โรค โดยติดตามผู้ป่วยจำนวน 1,147 รายจาก 13 ประเทศในทวีปยุโรป ติดตามนาน 4.7 ปี โดยร้อยละ 86 ได้รับความดันโลหิตสูงและได้รับการรักษาด้วยยาต้านความดันโลหิตสูง และร้อยละ 42 ได้รับความดันโลหิตสูงและได้รับการรักษาด้วยยาต้านความดันโลหิตสูง พบว่าตัวแปร M และ T เป็นตัวแปรที่บอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี กลุ่มผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า

0.5 กรัมต่อวันพบว่า ตัวแปร M และ E สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของโปรตีนในปัสสาวะ และตัวแปร E ไม่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคเหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมา ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการได้รับยากอร์ติโคสเตียรอยด์มาก่อนเนื่องจาก Oxford classification เป็นการพยากรณ์โรค โดยใช้ตัวแปรพยาธิสภาพไตเท่านั้น ดังนั้นการนำมาใช้ประโยชน์ในการพยากรณ์โรคยังจำเป็นต้องมีการศึกษาแบบสุ่มเพื่อศึกษาถึงผลการรักษา, การลดลงของอัตราการกรองไต และการดำเนินโรคสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย<sup>24</sup> ปัจจุบันมีการดำเนินการศึกษาแบบสุ่มชื่อ Therapeutic evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global Study (TESTING) study โดยศึกษาผลการรักษาในระยะยาวโดยเปรียบเทียบระหว่าง methylprednisolone แบบรับประทานกับยาหลอกในผู้ป่วย IgAN ที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวันอัตราการกรองไตอยู่ระหว่าง 20-90 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และต้องไม่ได้รับยากดภูมิต้านทานภายใน 1ปีคาดว่าจะดำเนินการศึกษาแล้วเสร็จปี พ.ศ. 2560<sup>11</sup>

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยโรค IgAN ยังจำเป็นต้องตรวจชิ้นเนื้อไต แต่เนื่องจากเป็นวิธีที่อาจมีผลแทรกซ้อนจากการทำหัตถการจึงมีการพัฒนาหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่มีความถูกต้องแม่นยำในการวินิจฉัยติดตามผลการรักษาและพยากรณ์โรคเพื่อลดผลแทรกซ้อนจากการตรวจชิ้นเนื้อไตจากพยาธิสรีรวิทยาของโรค IgAN พบว่ามีกระบวนการอย่างน้อย 4 ขั้นตอนในการเกิดโรค ดังนั้นจึงใช้การตรวจหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของความผิดปกติแต่ละขั้นตอน ซึ่งสามารถตรวจพบได้ในเลือดหรือปัสสาวะโดยการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเพียงตัวใดตัวหนึ่งนั้นไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัยโรค เนื่องจากยังไม่มีความไวและจำเพาะ

ที่ตี<sup>25</sup> จากการศึกษาพบว่าระดับซีรัม Gd-IgA1 ที่เพิ่มขึ้นมีความไวเพียงร้อยละ 77 และความจำเพาะร้อยละ 94<sup>26</sup> และต่อมาได้มีการค้นพบตัวบ่งชี้ทางชีวภาพคือ ระดับ Gd-IgA1 ร่วมกับแอนติบอดี glycan-specific IgG ในซีรัมพบว่า มีปริมาณเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย IgAN และเมื่อติดตามผู้ป่วย IgAN 97 รายติดตามนาน 13.8 ปีพบว่า ระดับ Gd-IgA1 ร่วมกับแอนติบอดี glycan-specific IgG สัมพันธ์กับการดำเนินของโรคเข้าสู่ไตวายระยะสุดท้ายหรืออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย<sup>27</sup> นอกจากนี้มีการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพอื่นๆ ในซีรัม เช่น Advanced Oxidative Protein Products(AOPPs) มาศึกษาร่วมกับระดับ Gd-IgA1 ในผู้ป่วย 292 รายพบว่าระดับที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของโปรตีนในปัสสาวะและอัตราการกรองไตที่ลดลง<sup>28</sup> และมีจากการศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในปัสสาวะโดยติดตามวัดระดับ Interleukin 6 ของผู้ป่วย IgAN 59 รายนาน 10 เดือนพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ Interleukin 6 มากกว่า 2.5 นาโนกรัมต่อวันมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าระดับ Interleukin 6 น้อยกว่า 1.0 นาโนกรัมต่อวัน ดังนั้นจึงอาจใช้การตรวจนี้เพื่อติดตามผลการรักษาและพยากรณ์โรค IgAN ได้<sup>29</sup> ซึ่งในปัจจุบันยังมีการศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในปัสสาวะอื่นๆเช่น  $\alpha$ 1-antitrypsin, glycosaminoglycans, soluble interleukin-2 receptors alpha (sIL-2Ra), epidermal growth factor (EGF), monocyte chemotactic peptide-1 (MCP-1),  $\alpha$ 1/ $\beta$ 2-microglobulin, mannose-binding lectin, soluble transferrin receptor (TfR), proteomic pattern microRNA profile โดยตัวบ่งชี้เหล่านี้มีประโยชน์ในการติดตามผลการรักษาและการพยากรณ์โรคได้เช่นกัน แต่ยังไม่สามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคได้ต้องรอการศึกษาถึงความถูกต้องและแม่นยำในการใช้ทางคลินิกต่อไปในอนาคต (ตารางที่ 1 และตารางที่ 2)

**ตารางที่ 1** ตัวชี้วัดทางชีวภาพในเลือดที่อาจนำมาใช้ในการวินิจฉัยติดตามผลการรักษา และพยากรณ์โรค

Serum	
Biologics	Rationale
Galactose-deficient IgA1	Core antigen of the pathogenic IgA1 immune complex; lead to activation of mesangial cells and glomerulonephritis, 77% sensitivity and 92% specificity.
Glycan-specific IgG	Form glycan-dependent complex with galactose-deficient IgA1 with 95% sensitivity and 88% specificity.
Uric acid	Correlate with great prevalence of glomerular sclerosis, aggravated tubulointerstitial and vascular damage, and high frequency of end-stage renal disease.
Soluble CD89	Low levels in patients with disease progression compared with those without disease progression.
CD89-IgA complexes	The IgAN patients without disease progression had high serum levels of sCD89-IgA complexes in contrast to the low serum levels of sCD89-IgA complexes in the disease progression group. The single-nucleotide polymorphism rs11084377 was significantly associated with a lower serum expression of sCD89, 63% sensitivity and 93% specificity
Activated complement C3	Upregulated level in 30% of patients; correlated with deteriorating renal function, 79% sensitivity and 61% specificity.

**ตารางที่ 1** ตัวชี้วัดทางชีวภาพในเลือดที่อาจนำมาใช้ในการวินิจฉัยติดตามผลการรักษา และพยากรณ์โรค (ต่อ)

Serum	
AOPPs	AOPP level above 100.7 $\alpha$ mol/L also had sensitivity and specificity of about 75 % in predicting progressive eGFR loss.
sIL-2Ra	Plasma sIL-2Ra levels were significantly higher in patients with IgAN than in controls. Plasma sIL-2Ra levels were predictive for long-term renal disease progression, even after adjustment for the main clinical risk factors: time average albuminuria and glomerular filtration rate at baseline (relative risk: 5.35).
BAFF	Elevated serum BAFF level (>1.47 ng/ml) was mostly correlated with mesangial hypercellularity, segmental glomerulosclerosis, and interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA)

**AOPPs:** advanced oxidation protein products; **BAFF:** B-cell activating factor; **sIL-2Ra:** soluble interleukin-2 receptor alpha ดัดแปลงจาก *Rafael N. Morescoet al. Diagnosis and monitoring of IgA nephropathy*<sup>32</sup>; *CHUNLEI ZHANG et al.: Immunoglobulin A nephropathy: current progress and future directions*<sup>33</sup>

**ตารางที่ 2** ตัวชี้วัดทางชีวภาพในปัสสาวะที่อาจนำมาใช้ในการวินิจฉัยติดตามผลการรักษา และพยากรณ์โรค IgAN

Urine	
Biologics	Rationale
$\alpha$ 1-Antitrypsin	Significantly higher in IgAN patients than other glomerulopathies.
IgA, IgG and IgA-IgG immune complexes	IgAN showed higher levels of urinary IgA, IgG and IgA-IgG immune complexes in comparison with healthy volunteers.
Interleukin 6	Associated with histologic progression of the disease. Levels > 2.5 ng/day at diagnosis and had a 7.8-fold higher risk for the progression of the disease compared with those with a urinary IL-6 level < 1.0 ng/day.
EGF and MCP-1	An EGF/MCP-1 ratio greater than 366.66 extends renal survival to at least 84 months in a cohort of 44 patients, 60% sensitivity and 90% specificity.
$\alpha$ 1/ $\beta$ 2-Microglobulin	Correlate with serum creatinine and total proteinuria.
Mannose-binding lectin	Significantly higher in patients than healthy controls; associate with histopathologic aggravations, such as mesangia lhypercellularity, tubular atrophy, interstitial fibrosis.
Proteomic pattern	High-throughput characterization of 2000 polypeptide using capillary electrophoreses on-line coupled to a mass spectrometer, 92% sensitivity and 93% specificity.
microRNA profile	Sequencing identified microRNA profiling that is specific to IgA nephropathy.

EGF: Epidermal growth factor; MCP-1: monocyte chemotactic peptide-1  
ดัดแปลงจาก *Rafael N. Morescoet al.:Diagnosis and monitoring of IgA nephropathy*<sup>32</sup>; *CHUNLEI ZHANG et al.:Immunoglobulin A nephropathy: current progress and future directions*<sup>33</sup>

## การรักษ

จากการศึกษาในปัจจุบันทำให้เข้าใจพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรค IgAN ดีขึ้น แต่การรักษาโรคในปัจจุบันยังคงเป็นเพียงการควบคุมความดันโลหิตและลดโปรตีนในปัสสาวะด้วยยากลุ่ม RAS blockade การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อลดการอักเสบของไตเพราะว่าขาดการศึกษาขนาดใหญ่มาสนับสนุนการเลือกใช้

ยากลุ่มต่างๆ แต่อย่างไรก็ตามจากหลักฐานการรักษาโรคที่มีในปัจจุบัน สามารถสรุปหลักการรักษาดำเนินการตามคำแนะนำของ KDIGO ปี พ.ศ. 2557 ได้ในดังตารางที่ 3<sup>7</sup> สำหรับตัวชี้วัดในการรักษาและพยากรณ์โรคที่แม่นยำของโรคไต รวมทั้งใน IgAN คือ อัตราการเสียชีวิต และการลดลงของอัตราการกรองไตเป็นสองเท่าหรือเรียกว่า doubling in serum creatinine โดยจะเห็นว่าการรักษาที่ผ่านมาของ

ผู้ป่วย IgAN ส่วนใหญ่ใช้เพียงระดับโปรตีนในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัด เนื่องจากเห็นผลหลังการติดตามการรักษาในระยะสั้น โดยที่ระดับโปรตีนในปัสสาวะยังคงเป็นคำถามว่าสามารถนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดที่แม่นยำหรือไม่<sup>30</sup> ทำให้ปัจจุบันยังขาดข้อมูลงานวิจัยในการรักษาโรค IgAN

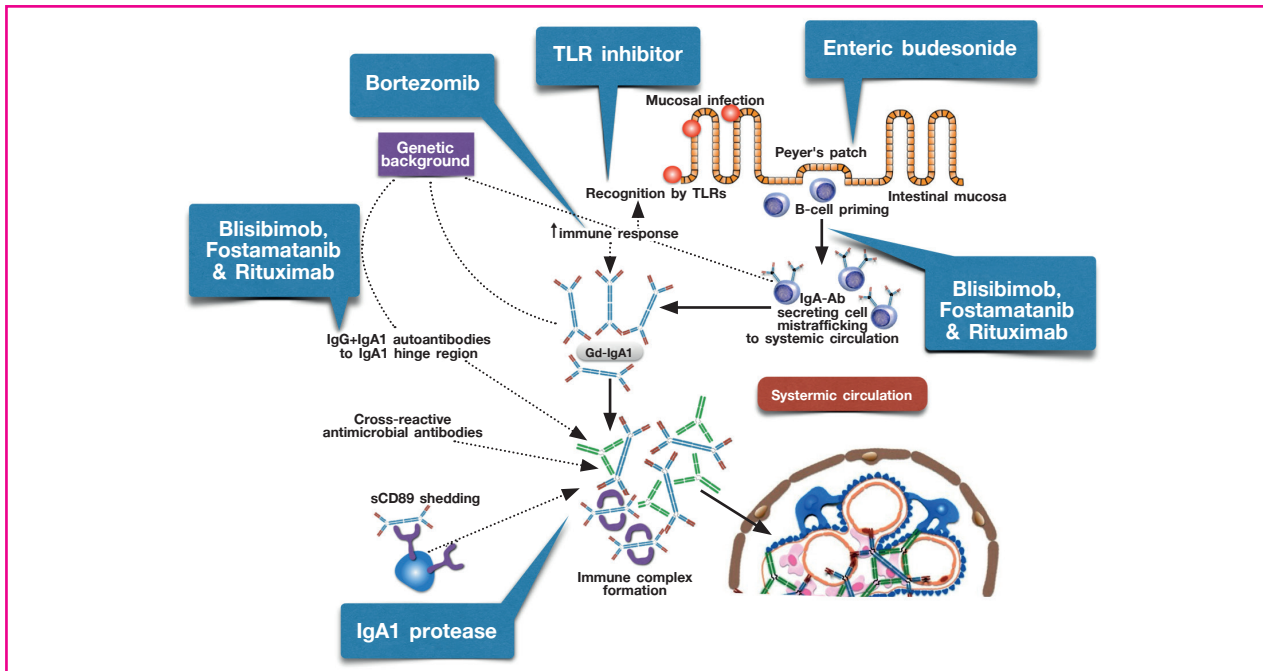
ที่มีคุณภาพอีกมาก จากความรู้ความก้าวหน้าของพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรค IgAN ทำให้มีการพัฒนาการรักษาที่จำเพาะเจาะจงมากขึ้น ปัจจุบันมีการศึกษาสำคัญหลายการศึกษาที่คาดว่าจะประโยชน์ และทำให้เกิดการพัฒนาการรักษาให้ดียิ่งขึ้นดังนี้<sup>31</sup> (รูปที่ 2)

ตารางที่ 3 สรุปการรักษาโรค IgAN ตามคำแนะนำของ KDIGO 2012

Intervention	Recommendation	Grade	Comments and areas of uncertainty
Blood pressure control and use of ACE inhibitors or ARBs	Long-term use of ACE inhibitors or ARBs is recommended for patients with proteinuria >1 g per day, with uptitration of the drug depending on blood pressure to achieve proteinuria <1 g per day	1B	It is not clear at what level of proteinuria one should start ACE inhibitors or ARBs Combined ACE inhibition and ARB use is generally not advised given the potential risks of side effects of hyperkalemia and hypertension, especially in elderly
	A target blood pressure of <130/80 mm Hg is recommended for patients with proteinuria <1 g daily, and <125/75 mm Hg for patients with proteinuria >1 g daily	Not grade	
Corticosteroids	A 6-month trial of corticosteroids is recommended in patients with persistent proteinuria of >1 g per day despite 3–6 months of optimal supportive care and GFR >50 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	2C	Presently, it is unclear at what level of reduced GFR this therapy becomes futile (i.e. ‘the point of no return’), and whether patients with lower levels of proteinuria should also be treated.
Other immunosuppressive agents	Patients with crescentic IgAN involving >50% of glomeruli and rapidly progressive course should be treated with steroids and cyclophosphamide	2D	The definition of crescentic IgAN remains controversial Rituximab has not yet been used in a significant enough number of patients to be recommended; however, data from studies on other crescentic diseases suggest a potential benefit
	Not treating with corticosteroids combined with cyclophosphamide or azathioprine (unless crescentic forms with rapidly progressive course)	2D	There is no convincing evidence for the use of combined immunosuppression in IgAN, except for crescentic forms
	Not using immunosuppressive therapy in patients with GFR <30 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> (unless crescentic forms with rapidly progressive course)	2C	There is no convincing evidence for the use of immunosuppressive treatments in advanced stages of CKD because of IgAN The data for MMF in IgAN is generally of poor quality
	Not using MMF	2C	
Fish oils	Fish oils may be potentially useful in patients with persistent proteinuria ≥ 1 g per day, despite 3–6 months of optimized supportive care	2D	RCTs give equivocal results on the benefit of fish oils. Given low side-effect profile and over-the-counter availability, the use of fish oils can probably be left to the choice of individual patients. However, this treatment should not replace corticosteroids, for which the evidence is stronger
Tonsillectomy	Not recommended	2C	No convincing evidence of benefit. Generally not recommended, unless specifically indicated by recurrent episodes of tonsillitis with synpharyngitic disease flares

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; GWAS, genome-wide association studies; IgAN, IgA nephropathy; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; MMF, mycophenolate mofetil. Recommendation grading: Level 1, ‘Recommended’; Level 2, ‘Suggested’. Quality of evidence grading: A, ‘High’; B, ‘Moderate’; C, ‘Low’; D, ‘Very Low’.

ดัดแปลงจาก R Magistroni et al.: Developments in the field of IgAN<sup>11</sup>



ดัดแปลงจาก Joanna K. Boyd et al.: An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy<sup>34</sup>; SEE CHENG YEO et al.: Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy<sup>31</sup>

### 1. The Cure Glomerulonephropathy (CureGN) Study (www.curegn.org.)

เป็นการศึกษาแบบพหุสถาบันติดตามไปข้างหน้าเป็นเวลา 5 ปี ในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นโรคของโกลเมอรูลัสจำนวน 2,400 ราย โดยมีโรค IgAN ถึง 600 ราย เพื่อศึกษาการดำเนินโรคการตอบสนองต่อการรักษา และความแม่นยำในการตรวจวินิจฉัยโรคโดยใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพจากพลาสมาและปัสสาวะและเริ่มเก็บข้อมูลเมื่อวันที่ 5 ธันวาคม พ.ศ.2557 ทำการศึกษาโดย National Institute of Diabetes และ Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) ณ National Institutes for Health (NIH)

### 2. STOP-IgAN (CLINICALTRIALS.GOV IDENTIFIER: NCT00554502) (www.stop-igan-study.rwth-aachen.de.)

Supportive Versus Immunosuppressive Therapy of Progressive IgA nephropathy (STOP) IgAN trial เพื่อตอบคำถามว่าการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานมีประสิทธิผลดีกว่าการรักษาแบบประคับประคองหรือไม่ โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มพหุสถาบันในประเทศเยอรมัน เริ่มระยะเวลาทำการศึกษา พ.ศ. 2554-2557 ในผู้ป่วยจำนวน 148 ราย ที่มีความเสี่ยงของการดำเนินโรค มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 750 มก.ต่อวัน ตลอดเวลา โดยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองจะได้รับการรักษาเพิ่มเติมเป็นเวลา 6 เดือนด้วยการลดความดันโลหิต และโปรตีนรั่วในปัสสาวะโดยใช้ยากดภูมิ angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blocker (ARB) มีการให้ยากดภูมิ statin จำกัดเกลือจำกัดโปรตีนในอาหาร และงดสูบบุหรี่ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบกับอีกกลุ่มที่ได้รับการรักษาเช่นเดียวกัน แต่จะเพิ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หากอัตราการกรองไตมากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิลิตรต่อนาที ต่อ 1.73 ตารางเมตร หรือ cyclophosphamide/azathioprine หากอัตราการกรองไตอยู่ระหว่าง 30 ถึง 60 มิลลิลิตร

ต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร จากผลการศึกษาพบว่า ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาแบบประคับประคอง โดยมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะน้อยกว่า 0.75 กรัมต่อวัน โดยกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันพบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะสงบสมบูรณ์สูงกว่า (odds ratio 5.33, P = 0.008) แต่การลดลงของอัตราการกรองไตภายใน 3 ปี ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีผลข้างเคียงจากการรักษามากกว่าเช่น การติดเชื้อ เบาหวาน และน้ำหนักเพิ่มขึ้น

### 3. TESTING (CLINICALTRIALS.GOV IDENTIFIER: NCT01560052)

Therapeutic evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global Study (TESTING) study โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มเริ่มระยะเวลาทำการศึกษา พ.ศ.2555-2560 ในผู้ป่วยจำนวน 1,300 รายที่มีอัตราการกรองไต 20-90 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และต้องไม่ได้รับยากดภูมิต้านทานภายใน 1 ปี ที่มีความเสี่ยงของการดำเนินโรค มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1.0 ก.ต่อวัน ตลอดเวลา หลังจากได้รับการรักษาแบบประคับประคองอย่างเต็มที่เป็นเวลา 6-8 เดือน เพื่อศึกษาผลการรักษาระยะยาวคือ การลดลงของอัตราการกรองไตการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและการเสียชีวิตจากโรคไต โดยเทียบระหว่างกลุ่ม methylprednisolone แบบรับประทาน กับยาหลอกโดยจะแล้วเสร็จในปี พ.ศ. 2560

### 4. NEFIGAN (CLINICALTRIALS.GOV IDENTIFIER: NCT01738035)

การค้นพบในปัจจุบันเชื่อว่า polymeric Gd-IgA1 ในกระแสเลือดสร้างจากเซลล์พลาสมาบริเวณเยื่อบุผิวต่างๆ โดยเฉพาะผนังลำไส้ และยังเชื่อว่าเชื้อโรคหรืออาหารบางชนิดสามารถกระตุ้นเซลล์พลาสมาบริเวณเยื่อบุผิวทำให้สร้าง polymeric Gd-IgA1 ออกมา

เป็นปริมาณมากทำให้เกิดโรค IgAN<sup>11</sup> ทำให้มีการศึกษาการรักษาโดยให้ยากดภูมิต้านทานที่ออกฤทธิ์ลดการสร้าง polymeric Gd-IgA1 จากเซลล์ลิมโฟไซต์ ที่บริเวณเยื่อบุผิวชื่อยา Nefecon<sup>®</sup> โดยมีชื่อสามัญทางยาคือ budesonide ซึ่งมีการปรับปรุงตำรับการแตกตัวของยาที่ ileocecal Peyer's patches ทำให้มีผลข้างเคียงน้อยเป็นการศึกษาแบบสุ่มพหุสถาบันในทวีปยุโรป เริ่มระยะเวลาทำการศึกษาว.ศ.2555-2557 ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไตมากกว่า 45 มิลลิลิตรต่อหน้าที่ต่อ 1.73 ตารางเมตร และต้องไม่ได้รับยากดภูมิต้านทานภายใน 2 ปี ที่มีความเสี่ยงของการดำเนินโรค มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 0.5 กรัมต่อวัน ตลอดเวลาหลังจากได้รับการรักษาแบบประคับประคองอย่างเต็มที่เป็นเวลา 6 เดือน เพื่อศึกษาผลการรักษาคือการเปลี่ยนแปลงของระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะโดยเทียบระหว่างกลุ่ม enteric budesonide ขนาด 16 กรัมต่อวัน 8 กรัมต่อวันและยาหลอก โดยผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่า budesonide สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะ และช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้ดีกว่ากลุ่มยาหลอกหลังติดตามการรักษาเป็นเวลา 9 เดือน โดยคาดว่าจะตีพิมพ์ผลการรักษาทั้งหมดภายในปี พ.ศ. 2559

## บทสรุป

IgAN เป็นสาเหตุของโรคไตกลomerulusชนิดปฐมภูมิที่พบได้บ่อยทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ทั่วโลก และเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะไตวาย

เรื้อรังระยะสุดท้าย โดยปัจจุบันมีความก้าวหน้าทางสรีรวิทยาของการเกิดโรคชัดเจนมากขึ้น รวมทั้งทราบถึงยีนที่ควบคุมการเกิดโรค ซึ่งเป็นข้อมูลสู่การพัฒนาการตรวจคัดกรองโรคต่างๆ รวมถึงการรักษาใหม่ๆ ที่มีมากขึ้นในปัจจุบัน (ตารางที่ 4) โดยในอนาคตถ้ามีตัวชี้วัดทางชีวภาพที่ถูกต้องแม่นยำสูงในการวินิจฉัยโรค และสามารถใช้ในการตรวจคัดกรองประชากรกลุ่มเสี่ยงที่จะเป็นโรค IgAN เช่น มีสมาชิกในครอบครัวเป็นโรค IgAN ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ หรือเคยมีปัสสาวะเป็นเลือดมาก่อนจะทำให้สามารถวินิจฉัยโรคได้เร็วขึ้น โดยที่ไม่ต้องเจาะชิ้นเนื้อไต ลดผลแทรกซ้อนจากการเจาะชิ้นเนื้อ นำไปสู่การรักษาที่มีประสิทธิภาพและรวดเร็วตั้งแต่ระยะแรกของการเกิดโรค โดยคาดว่าจะสามารถลดการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจากโรค IgAN ได้ แต่อย่างไรก็ตามยังขาดหลักฐานการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพรวมทั้งการรักษาโรค IgAN ที่มีประสิทธิภาพอีกมาก ดังนั้นโรค IgAN ยังเป็นโรคไตกลomerulusชนิดปฐมภูมิที่ยังต้องการหลักฐานการศึกษาขนาดใหญ่ที่ครอบคลุมประชากรในทุกภูมิภาคของโลกเพื่อบอกถึงความชุกที่แท้จริง สาเหตุและความเสี่ยงของการเกิดโรค เพื่อเป็นแนวทางพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยโรค IgAN อย่างมีประสิทธิภาพ และเหมาะสมต่อไปในอนาคต โดยคาดว่าจะสามารถลดการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และสามารถป้องกันการเกิดโรคได้ในที่สุด

ตารางที่ 4 สรุปสรีรวิทยาวิทยาการเกิดโรค, การใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพ และวิธีการรักษาที่เป็นไปได้ของโรค IgAN

Hit	Pathogenic process	Environment factors	Genetic factors	Potential clinical biomarkers	Potential novel therapeutic approaches
1	Increase in circulating galactose-deficient IgA1	Potential role of mucosal exposure to infectious or dietary antigens	Strong evidence for high heritability of serum galactose-deficient IgA1 level  Potential role of chromosome 22q12.2	Serum galactose-deficient IgA1 level (HAA-based ELISA)	Suppression of synthesis of galactose-deficient IgA1  Enzymatic boost of galactose transfer to IgA1 hinge-region O-glycans  Suppression of sialylation of galactose-deficient O-glycans
2	Circulating antibody directed against galactose-deficient IgA1	Potential role of mucosal exposure to infectious or dietary antigens	Potential role of three MHC-II loci in antigen presentation and humoral response to galactose-deficient IgA1 O-glycans	Serum anti-glycan antibodies (dot blot assay)	Alteration of processing and presentation of galactose-deficient IgA1 O-glycopeptides  Specific B-cell depletion therapy
3	Formation of pathogenic IgA1-containing immune complexes and Mesangial deposition	Unknown	Unknown	Circulating and/or urinary immune complexes	Competitive blockade of immune complex formation by non-cross-linking anti-glycan antibodies or specific glycopeptides
4	Complement activation and initiation of glomerular injury	Unknown	Protective effect of common deletion in CFHR1 and CFHR3	Circulating and/or urinary complement degradation products, or novel markers of glomerular injury	Suppression of the alternative complement pathway Targeted CFHR1/3 depletion Blocking mesangial cell signaling induced by nephritogenic IgA1-containing immune complexes

HAA: Helix aspera agglutinin, a lectin specific for terminal GalNAc; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; CFHR 3 : Complement factor H receptor 3  
ดัดแปลงจากHitoshi Suzukiet al.:The Pathophysiology of IgA Nephropathy<sup>6</sup>

## เอกสารอ้างอิง

- Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplantation proceedings*. 1969;1(4):939-44.
- Kirylyuk K, Novak J. The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. *Jf Clin invest* 2014;124(6):2325-32.
- Parichatikanond P, Chawanasantorapoj R, Shayakul C, Choensuchon B, Vasuvattakul S, Vareesangthip K, et al. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2006;89Suppl 2:S106-11.
- Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin nephro*. 2008;28(1):4-9.
- Floege J. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Semis nephrol* 2004;24(3):287-91.
- Suzuki H, Kirylyuk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *e An So Nephro*. 2011;22(10):1795-803.
- Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney in*. 2012;82(8):840-56.
- Schena FP, Scivittaro V, Ranieri E, Sinico R, Benuzzi S, Di Cillo M, et al. Abnormalities of the IgA immune system in members of unrelated pedigrees from patients with IgA nephropathy. *Clin exl immuno*. 1993;92(1):139-44.
- Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca GM, Ghiggeri GM, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nae gene*. 2000;26(3):354-7.
- Kirylyuk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS gene*. 2012;8(6):e1002765.
- Magistrini R, D'Agati VD, Appel GB, Kirylyuk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney in*. 2015.
- Salvadori M, Rosso G. Update on immunoglobulin A nephropathy, Part I: Pathophysiology. *World f nephro*. 2015;4(4):455-67.
- Kirylyuk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nae gene*. 2014;46(11):1187-96.
- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *w Eng d me*. 2013;368(25):2402-14.
- Monteiro RC, Moura IC, Launay P, Tsuge T, Haddad E, Benhamou M, et al. Pathogenic significance of IgA receptor interactions in IgA nephropathy. *Trends mol me*. 2002;8(10):464-8.
- Yanagihara T, Brown R, Hall S, Moldoveanu Z, Goepfert A, Tomana M, et al. -generated immune complexes containing galactose-deficient IgA1 stimulate proliferation of mesangial cells. *Resultsn immuno*. 2012;2:166-72.
- Leung JC, Tsang AW, Chan DT, Lai KN. Absence of CD89, polymeric immunoglobulin receptor, and asialoglycoprotein receptor on human mesangial cells. *e An Sof Nephrol* 2000;11(2):241-9.
- Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Macher MA, Baudouin V, Alberti C, et al. Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schonlein nephritis: association between CD71 expression and IgA deposits. *J Am Soc Nephro*. 2003;14(2):327-37.
- Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, Kirylyuk K, Gharavi A, Fremieux-Bacchi V, et al. Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(7):1503-12.
- Jennette JC. The immunohistology of IgA nephropathy. *An J kidney dil* 1988;12(5):348-52.
- Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology S, Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney in* 2009;76(5):546-56.
- Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology S, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney in*. 2009;76(5):534-45.
- Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC, et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *An J kidney die* 2013;62(5):891-9.
- Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney in*. 2014;86(4):828-36.
- Pillai U, Balabhadraputani K, Bhat Z. Immunoglobulin A nephropathy: a review of current literature on emerging pathophysiology. *An f mel sc*. 2014;347(3):249-53.
- Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney in*. 2007;71(11):1148-54.
- Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *e A Sof Nephro* 2012;23(9):1579-87.
- Camilla R, Suzuki H, Dapra V, Loiacono E, Peruzzi L, Amore A, et al. Oxidative stress and galactose-deficient IgA1 as markers of progression in IgA nephropathy. *Clin JI An Sof Nephro* 2011;6(8):1903-11.
- Dohi K, Iwano M, Muraguchi A, Horii Y, Hirayama T, Ogawa S, et al. The prognostic significance of urinary interleukin 6 in IgA nephropathy. *Clin nephro*. 1991;35(1):1-5.
- Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T, et al. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am Jf idney dis* 2014;64(1):74-85.
- Yeo SC, Liew A, Barratt J. Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrolog*. 2015;20(11):788-800.
- Hwang VJ, Ulu A, van Hoorebeke J, Weiss RH. Biomarkers in IgA nephropathy. *Biomarkers in medicine*. *Biomark Med* 2014;8(10):1263-77.
- Zhang C, Zeng X, Li Z, Wang Z, Li S. Immunoglobulin A nephropathy: current progress and future directions. *Transl re*. 2015;166(2):134-44.
- Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney In*. 2012;81(9):833-43.

# Future trends in diagnosis and treatment of Immunoglobulin A nephropathy

Sitthipong Yimsawad, Bancha Satirapoj

*Nephrology Division, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital*

---

## Abstract

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is the most prevalent primary glomerular disease worldwide. Asian have some of the highest recorded incidences. In Thailand, approximately 30% of renal biopsy proven glomerulonephritis and 50% of end stage renal disease with biopsy proven glomerular diseases in Thailand are due to IgAN. Despite its prevalence and clinical importance, there is no consensus for the treatment of specific histologic IgAN subgroups. Advances in analytic and genetic approaches have provided better insight into the pathogenetic mechanisms of disease. Galactose-deficient IgA1 is recognized by unique autoantibodies, resulting in the formation of pathogenic immune complexes that ultimately induce glomerular injury. Studies of molecular and genetic defects operating in IgAN can develop noninvasive biomarkers for diagnosis and assessment of prognosis, and new approaches for treatment. Herein is reviewed the recent pathogenesis, renal pathological finding, novel diagnosis and/or prognostic biomarkers and prefer treatment options of IgAN.

**Keywords:** Immunoglobulin A, IgA nephropathy, Immunoglobulin A galactosylation

---

## Practical Point

# วิตามินสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ศิพนันท์ ธรรมรัตนพคุณ, ปริญญา สุสันฐิตพงษ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทคัดย่อ

### บทคัดย่อ

ภาวะพร่องวิตามินเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากการบริโภคอาหารที่จำกัด ภาวะยูรีเมีย (uremia) การทำงานของไตที่ลดลง และการที่วิตามินสูญเสียไป ระหว่างการฟอกเลือด หรือฟอกทางหน้าท้อง เนื่องจากปัจจุบันยังมีการศึกษาเรื่องการให้วิตามินเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มากนัก ทำให้การดูแลรักษา การให้วิตามินเสริมยังมีความหลากหลาย ไม่มีแนวทางในเวชปฏิบัติที่เป็นมาตรฐาน อย่างไรก็ตามการได้รับวิตามินที่ไม่เพียงพอ จะนำไปสู่การเสียชีวิตได้ แต่ถ้าหากได้รับประทานเสริมโดยไม่ระมัดระวัง ก็อาจเกิดภาวะวิตามินเกินขนาด เกิดอันตรายแก่ชีวิตได้เช่นกัน

**คำสำคัญ:** วิตามิน, วิตามินเสริม, ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

## บทนำ

ภาวะขาดวิตามินเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทั้งผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด และการล้างไต ทางหน้าท้องเนื่องจากการถูกจำกัดอาหาร ภาวะยูรีเมีย (uremia) ,การทำงานของไตที่ลดลง และการที่ วิตามินสูญเสียไประหว่างการฟอกเลือดหรือฟอกทางหน้าท้อง การศึกษาเรื่องการให้วิตามินเสริมในผู้ป่วย กลุ่มนี้ไม่มาก ทำให้การดูแลรักษา การให้วิตามินเสริมมีความหลากหลาย ไม่มีแนวทางในเวชปฏิบัติ ที่เป็นมาตรฐาน

การให้วิตามินเสริมในกลุ่มผู้ป่วยไตเรื้อรังเป็นเรื่องที่ต้องดูแลและระมัดระวัง เนื่องจากอาจทำให้เกิดโทษจากภาวะวิตามินเกินขนาด แต่หากผู้ป่วยมีระดับวิตามินไม่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย ก็ทำให้เกิดโทษได้เช่นกัน เช่น วิตามิน D มักมีระดับต่ำในผู้ป่วยไตเรื้อรัง ทำให้มีความจำเป็นที่ต้องให้วิตามิน D เสริมเพื่อให้แคลเซียม ฟอสเฟต และพาราไธรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone-PTH) อยู่ในสมดุล แต่หากให้ในปริมาณที่มากเกินไป ก็จะทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น แคลเซียมในเลือดสูง หรือกดการทำงานของ PTH มากจนเกินไป ภาวะขาดวิตามินที่เกิดขึ้นนอกจากเป็นเพราะการทำงานของไตที่แยลง ส่วนหนึ่งเกิดจากการที่ต้องควบคุมอาหารที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่อาหารกลุ่มนี้ก็มักมีวิตามินที่จำเป็นต่อร่างกาย เช่น ผักใบเขียว ถั่ว มีวิตามิน K แต่ก็มีฟอสเฟต หรือโปแตสเซียมสูง เป็นต้น การให้วิตามินเสริมในรูปแบบของยาอาจจะเป็นวิธีการที่เหมาะสมในการแก้ไขภาวะขาดวิตามินในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังมีการสูญเสียวิตามินระหว่างการฟอกเลือดโดยเฉพาะวิตามินที่ละลายในน้ำ

วิตามินที่จำเป็นต่อร่างกาย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ วิตามินที่ละลายในไขมัน (วิตามิน A, D, E และ K) และวิตามินที่ละลายน้ำ (วิตามิน B, C)

## วิตามินที่ละลายในไขมัน

### 1. วิตามิน A

จะมีระดับที่สูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและสูงมากขึ้นในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ Retinol Binding Protein (RBP) ซึ่งเป็นโปรตีนที่สร้างจากตับ มีหน้าที่นำวิตามิน A ไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะต่างๆ และขับออกทางไต และการที่ไตไม่สามารถขับวิตามิน A ออกได้ตามปกติ การให้วิตามิน A เสริมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงเป็นข้อห้าม เนื่องจากภาวะวิตามิน A สูงทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดศีรษะ จากภาวะความดันในสมองสูง ความเสี่ยงที่ทำให้กระดูกหักง่าย และภาวะแคลเซียมในเลือดสูง เป็นต้น<sup>2</sup>

### 2. วิตามิน D

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีการทำงานของเอนไซม์  $1\alpha$  hydroxylase ลดลง โดยเอนไซม์นี้มีหน้าที่เปลี่ยน  $25\text{hydroxy vitamin D}$  ( $25(\text{OH})\text{D}$ ) ไปเป็น  $1,25\text{dihydroxy vitamin D}$  ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) ซึ่งเป็นตัวที่มีผลทางสรีรวิทยา ช่วยควบคุมระดับ PTH, แคลเซียมและฟอสเฟตให้อยู่ในสมดุล<sup>3</sup> วิตามิน D2 (ergocalciferol) ได้มาจากพืชและยีสต์ ส่วนวิตามิน D3 (cholecalciferol) ได้มาจากสัตว์

**ตารางที่ 1** รูปแบบของวิตามิน D ที่มีขายในปัจจุบัน

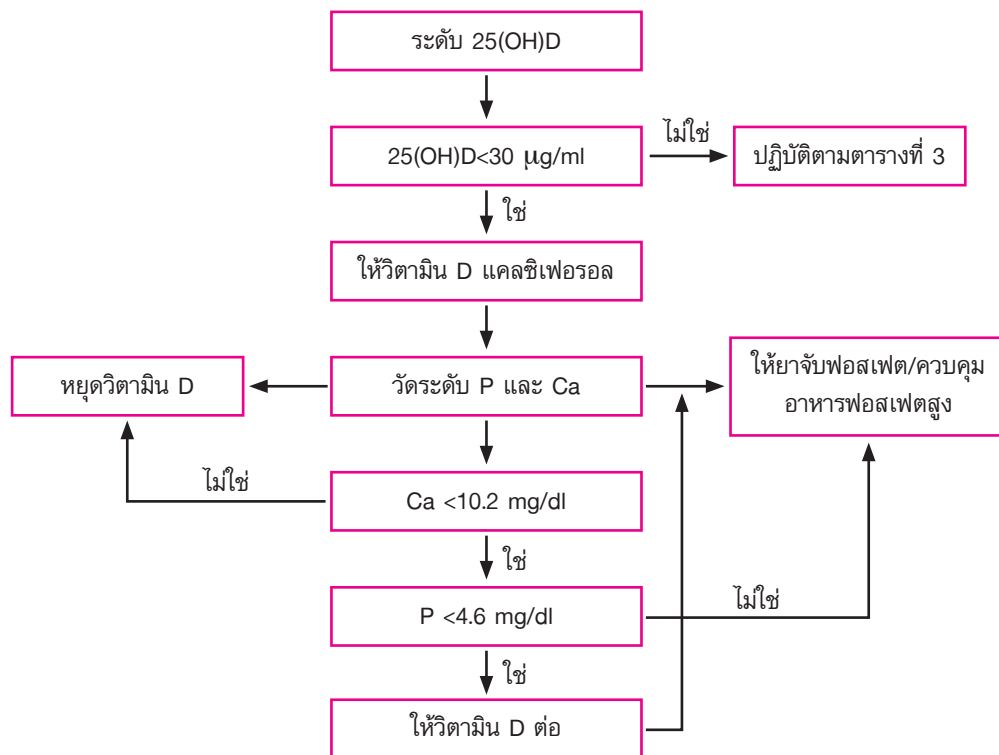
วิตามิน D แคลซิเฟอรอล	วิตามิน D ในรูปแบบพร้อมใช้ (active form)
Ergocalciferol (D2)	Calcitriol (D3)
Cholecalciferol (D3)	Paricalcitol (D2)
	Doxercalciferol (D2)
	Maxacalcitol (D3)
	-1 $\alpha$ -calcidiol (D3)
	-22oxacalcitriol (D3)

เมื่อระดับ 1,25(OH)<sub>2</sub>D ต่ำ ทำให้ระดับแคลเซียมต่ำ ฟอสเฟตสูง ส่งผลให้ PTH สูงแบบ secondary ทำให้เกิดโรคกระดูกที่เกิดจากโรคไตวายเรื้อรัง (renal osteodystrophy) มีการรวบรวมข้อมูลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับบำบัดทดแทนไตแล้ว พบว่าการให้ calcitriol (วิตามิน D3) และวิตามิน D analog สามารถลดระดับ PTH ได้ 49 pg/ml [95% CI, -86 to -13] ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และ 196 pg/ml [95% CI, -298 to -94] ใน

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตแล้ว<sup>4,5</sup> แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่มีข้อมูลเพียงพอที่จะบอกได้ว่าสามารถช่วยลดการเกิดกระดูกหัก ลดอัตราการตาย หรือลดอัตราการบำบัดทดแทนไต ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

ในเวชปฏิบัติ แนะนำการให้วิตามิน D แคลซิเฟอร์อลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ที่มีภาวะขาดวิตามิน D ตาม KDOQI guideline 2003<sup>6</sup> ดังนี้

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3 หาก PTH >70 pg/ml หรือระยะ 4 PTH > 110 pg/ml โดยที่ฟอสเฟต <4.6 mg/dl และแคลเซียม <9.5 mg/dl



25(OH)D; 25hydroxy vitamin D, P; phosphate, Ca; calcium

**ตารางที่ 2** ขนาดของวิตามิน D แคลซิเฟอร์อล ที่ให้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ตาม KDOQI guideline 2003

25(OH)D (ng/mL)	Ergocalciferol (vitamin D2)	ระยะเวลา	การติดตาม
<5	50,000 IU/wk x 12 wks then monthly	6 เดือน	ติดตาม 25(OH)D หลังจาก 6 เดือน
15-5	50,000 IU/wk x 4 wks then 50,000 IU/month	6 เดือน	ติดตาม 25(OH)D หลังจาก 6 เดือน
30-16	50,000 IU/month	6 เดือน	-

**ตารางที่ 3** แสดงขนาดของวิตามิน D active form ที่แนะนำตาม KDOQI guideline 2003 ให้ในกรณี PTH มากกว่าที่กำหนด คือ >70 pg/ml และ >110 pg/ml ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะ 3 และ 4 ตามลำดับ ร่วมกับ 25(OH)D ≥ 30 µg/ml

วิตามิน D active form	ขนาดที่ให้
Calcitriol (D3)	0.25 µg/day
Alfacalcidol (D3)	0.25 µg/day
Doxercalciferol (D2)	2.5 µg 3x/wk

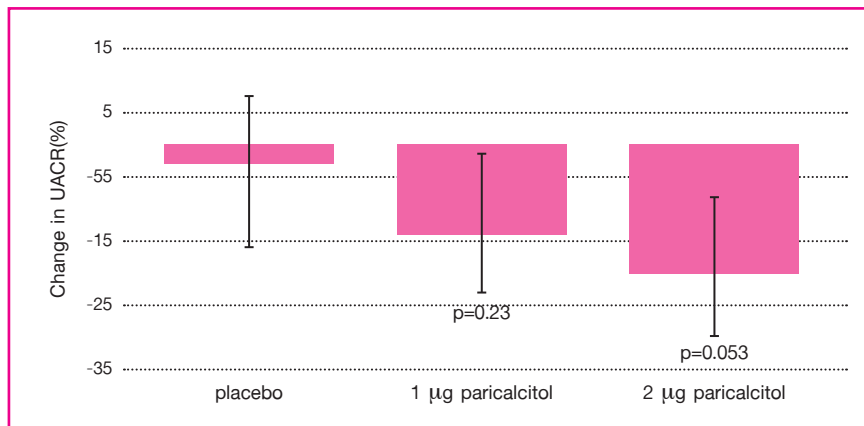
ตารางที่ 4 แสดงขนาดของวิตามิน D active form ที่แนะนำในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 5 แบ่งตามระดับ PTH ตาม KDOQI guideline 2003

ระดับ PTH (pg/mL)	ระดับ Ca (mg/dL)	ระดับ P (mg/dL)	ขนาดที่ให้ต่อ HD Calcitriol	ขนาดที่ให้ต่อ HD Paricalcitol	ขนาดที่ให้ต่อ HD Doxercalciferol
600-300	<9.5	<5.5	IV : 1.5-0.5 µg Oral : 1.5-0.5 µg	5-2.5 µg	IV : 2 µg Oral : 5 µg
1000-600	<9.5	<5.5	IV : 3-1 µg Oral : 4-1 µg	10-6 µg	IV : 4-2 µg Oral : 10-5 µg
>1000	<10	<5.5	IV : 5-3 µg Oral : 7-3 µg	15-10 µg	IV : 8-4 µg Oral : 20-10 µg

ส่วน KDOQI guideline 2009<sup>7</sup> ไม่ได้กล่าวถึงภาวะขาดวิตามิน D หรือการให้วิตามิน D แคลซิ-เฟอร์อลในผู้ป่วยไตเรื้อรัง แต่กล่าวถึงการให้วิตามิน D เมื่อมีภาวะ PTH สูงเกินค่าปกติ ร่วมกับภาวะขาดวิตามิน D โดยผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะ 3-5 ที่ยังไม่ได้บำบัดทดแทนไต ไม่มีค่า PTH ที่แนะนำ ส่วนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 5 ที่บำบัดทดแทนไตแล้ว แนะนำให้วิตามิน D เพื่อให้ระดับ PTH อยู่ในช่วง 2-9 เท่าของค่าบนสุดของค่าปกติ (130-585 pg/ml)

นอกจากวิตามิน D จะช่วยควบคุมระดับ PTH แล้ว ยังมีประโยชน์

ในเรื่องอื่นๆ เช่น มีการศึกษา randomized controlled trial ที่ให้วิตามิน D เพื่อช่วยลดโปรตีนไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ (albuminuria)<sup>8</sup> ทำในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี albuminuria และได้รับ angiotensin converting enzyme inhibitor หรือ angiotensin receptor blocker จำนวน 281 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ยาหลอก, กลุ่มที่ได้รับ paricalcitol 1 µg/วัน และกลุ่มที่ได้ paricalcitol 2 µg/วัน ติดตามการรักษาไป 24 สัปดาห์ ซึ่ง 2 µg ของ paricalcitol สามารถลด albuminuria ได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 1)



p-value เปรียบเทียบ paricalcitol กับยาหลอก

รูปที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ urine albumin/creatinine ratio (UACR) จากค่าตั้งต้นกับสัปดาห์สุดท้ายของการศึกษา

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีโอกาสดิตเชื้อมากกว่าประชากรทั่วไป มีการศึกษาพบว่า การกระตุ้น 1-α hydroxylase และตัวรับวิตามิน D (vitamin D receptor) ทำให้ cathelicidin ซึ่งมีบทบาทในการทำลายเชื้อแบคทีเรียทำงานเพิ่มมากขึ้น Adrian F. Gombart, et al<sup>9</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective cohort หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ cathelicidin กับระดับวิตามิน D ในผู้ป่วยที่เริ่มทำการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด แล้วมีการเสียชีวิตจากการติดเชื้อจำนวน 81 ราย เทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบ 198 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อมีระดับ cathelicidin ต่ำกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (539±278 ng/ml เทียบกับ 650±343 ng/ml;  $p = 0.006$ ) และระดับ cathelicidin มีความสัมพันธ์กับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ปัจจุบันมีการศึกษาในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ได้ ergocalciferol

ขนาดสูง (50,000 IU/สัปดาห์), กลุ่มที่ได้ ergocalciferol ขนาดต่ำ (50,000 IU/เดือน) และกลุ่มที่ได้ยาหลอก ทั้งหมด 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาดูระดับ cathelicidin, cytonkine, PTH และอุบัติการณ์การติดเชื้อ (Dialysis Infection and Vitamin D In New England; DIVINE – การศึกษาสิ้นสุดเมื่อกันยายน 2558 แต่ยังไม่มียารายงานผลการศึกษา)

### 3. วิตามิน E

เป็นสารต้านอนุมูลอิสระซึ่งอนุมูลอิสระเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคจากความเสื่อม รวมทั้งโรคไตเรื้อรังด้วย โดยอนุมูลอิสระกระตุ้นการสร้าง oxygen radical ซึ่งมีผลทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ วิตามิน E มีผลป้องกันเยื่อหุ้มเซลล์จากกระบวนการนี้โดยทำให้การซึมผ่าน (permeability) ของเยื่อหุ้มเซลล์ยังคงอยู่ มีหลายการศึกษาที่นำวิตามิน E มาใช้เพื่อชะลอการเสื่อมของไต เช่น

โรคไต IgA nephropathy มีการศึกษาของ J.C.M.Chan, et al<sup>10</sup> ว่าการให้วิตามิน E เทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยเด็กที่เป็น IgA nephropathy มีผลต่อ glomerular filtration rate (GFR), โปรตีนในปัสสาวะ และปัสสาวะเป็นเลือด ติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 2 ปี พบว่าวิตามิน E สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อ GFR และปัสสาวะเป็นเลือดหรือในโรคไตชนิด Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) มีการศึกษาของ Munirih Tahzib, et al<sup>11</sup> โดยการให้วิตามิน E แล้วติดตามการรักษาประมาณ 2.5 เดือน พบว่าวิตามิน E สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ แต่ไม่มีผลต่อ GFR, ระดับอัลบูมินในเลือด และระดับคอเลสเตอรอล เป็นต้น ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใด ที่สามารถแสดงให้เห็นว่าการให้วิตามิน E

ช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้อย่างแท้จริง

นอกจากนี้ ความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระของวิตามิน E ยังเชื่อว่าจะสามารถป้องกันการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง โดยการยับยั้งกระบวนการ oxidation ของ Low Density Lipoprotein (LDL) ที่ผนังหลอดเลือดแดง โดยที่ oxidized LDL ทำให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็งโดยการลดการเคลื่อนที่ของ macrophage ในชั้น intima, เพิ่มการสะสมของ monocyte และเพิ่ม cytotoxicity<sup>12</sup> มีการศึกษา meta-analysis ดูว่าวิตามินที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระนั้น สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในประชากรที่มีความเสี่ยง<sup>13</sup> รวบรวมได้ 5 การศึกษา (ผู้ป่วย 47,898 คน) ที่ศึกษาการให้วิตามิน E (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 สรุปการศึกษาแบบ randomized ในการให้วิตามิน E เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือด หัวใจในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยง

ลักษณะผู้ป่วย	สถานที่ทำการรักษา	จำนวนผู้ป่วย ที่ทำการรักษา		ขนาด ของยา	ระยะเวลา ที่ติดตามผล (ปี)	
		วิตามิน E	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Primary prevention						
PPP <sup>14</sup>	อายุเฉลี่ย 64.4 ปี, มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างน้อย 1 ข้อ, 42.54% เพศชาย (n= 4,495)	Italy, multicenter	2,231	2,264	300 mg	3.6
Secondary prevention						
CHAOS <sup>15</sup>	อายุเฉลี่ย 62 ปี, เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ, 80% เพศชาย (n= 2,002)	UK, single center	1,035	967	400-800 IU	1.4
GISSI <sup>16</sup>	ผู้ป่วยรอดชีวิตจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในระยะเวลา <3 เดือน, 85% เพศชาย (n= 11,324)	Italy, multicenter	5,660	5,664	300 mg	3.5
HOPE <sup>17</sup>	อายุ >55 ปี, โรคหลอดเลือดหัวใจหรือเบาหวาน, 73% เพศชาย (n= 9,541)	Canada, USA, Europe, South America	4,761	4,780	400 IU	4.5
HPS <sup>18</sup>	อายุ 40-80 ปี, เป็นผู้มีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหรือเป็นโรคหลอดเลือด, 75% เพศชาย (n= 20,536)	UK, multicenter	10,269	10,267	600 mg	5.0

¶ วิตามิน E ผสมกับเบต้าแคโรทีน, Ω วิตามิน E ในรูปแบบเม็ดเดี่ยว

Meta-analysis นี้ รวบรวมข้อมูลเปรียบเทียบคนที่ได้รับวิตามิน E กับกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่าวิตามิน E ไม่สามารถแสดงความเหนือกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ สำหรับการป้องกันการเกิดโรค หลอดเลือดหัวใจ, ทุกสาเหตุของการเสียชีวิต, การเสียชีวิตจากโรคหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องไปกับการศึกษาของ M. Boaz, et al<sup>19</sup> ศึกษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับ บำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด และมีภาวะหลอดเลือดหัวใจ ทั้งหมด 196 ราย

อายุ 40-75 ปี แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับวิตามิน E800 IU ต่อวัน กับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ติดตามการรักษาประมาณ 1.5 ปี พบว่าผู้ป่วย 15 ใน 97 ราย (16%) ที่ได้รับวิตามิน E และ 33 ใน 99 ราย (33%) ที่ได้ยาหลอก เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เส้นเลือดสมองตีบ และโรคของหลอดเลือดส่วนปลาย (relative risk 0.46 [95% CI 0.27-0.78], p=0.014) แต่ทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต ทั้งจากสาเหตุ จากโรคหลอดเลือดหัวใจ และจากสาเหตุอื่นๆ

โดยสรุปในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางปฏิบัติในการให้วิตามิน E เป็นวิตามินเสริมในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

ถึงแม้วิตามิน E จะยังไม่มียังข้อสรุปในแง่ความสามารถในการลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ แต่ยังมีผู้ศึกษาเพิ่มเติมในแง่การลดภาวะอัมพาต ทำให้เม็ดเลือดแดงมีอายุยาวขึ้นกว่าปกติ มีผู้ทำการศึกษาว่าตัวกรองฟอกเลือดที่ฉาบด้วยวิตามิน E จะสามารถช่วยเพิ่มระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง D.N.Cruz, et al<sup>20</sup> ศึกษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด 172 ราย ใช้ตัวกรองที่ฉาบวิตามิน E ในการฟอกเลือดเป็นเวลา 1 ปี แล้วติดตามระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง และขนาดของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (recombinant human erythropoietin – rHuEpo) ที่ 4, 8 และ 12 เดือน เทียบกับค่าตั้งต้น ผลที่ได้คือความเข้มข้นเม็ดเลือดแดงที่ค่าตั้งต้นจาก 10.9±1.2 g/dL

เพิ่มขึ้นเป็น 11.7±1.2 g/dL ที่ 12 เดือน ( $p < 0.001$ ) สามารถลดขนาดของ rHuEpo ที่ตั้งต้นจาก 7,762±5,865 IU/สัปดาห์ เป็น 6,390±5,679 IU/สัปดาห์ ที่ 12 เดือน ( $p < 0.001$ ) และสามารถทำให้ระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงอยู่ในระดับเป้าหมายตาม European Best Practice Guidelines จาก 49.4% เป็น 80% ที่ 12 เดือน ( $p < 0.001$ ) จากผลการศึกษาดังกล่าววิตามิน E ได้ประโยชน์ในแง่การแก้ไขภาวะซีดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่ยังคงต้องอาศัยการศึกษาและข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป

#### 4. วิตามิน K

ภาวะขาดวิตามิน K เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากถูกจำกัดอาหาร กลุ่มที่มีวิตามิน K สูง วิตามิน K สามารถพบได้ในอาหารแต่ละชนิดตามตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงอาหารแต่ละชนิดของวิตามิน K ที่พบได้ตามธรรมชาติ

ชนิดของวิตามินเค ที่พบได้ตามธรรมชาติ	Phylloquinone (K1)	Vitamin K2 MK4 Menaquinone4-	Vitamin K2 MK7 Menaquinone7-
	ผักใบเขียว เช่น ผักขม, กะหล่ำปลี, เนื้อสัตว์, ไข่, ผลิตภัณฑ์ที่ทำจากนม ถั่วหมัก บร็อคโคลี่, ผลไม้ เช่น กีวี, องุ่น		

ในร่างกายคนเราพบวิตามิน K1 มากในตับซึ่งมีส่วนสำคัญในกระบวนการแข็งตัวของเลือด (prothrombin) ส่วนวิตามิน K2 พบในเนื้อเยื่อนอกตับ โดยเฉพาะหลอดเลือดและกระดูก Menaquinone-4 (MK-4) เป็นวิตามิน K2 ที่มีมากที่สุด โดย MK-4 มีส่วนสำคัญในกระบวนการ  $\gamma$ -carboxylation ของโปรตีน ซึ่งก็คือ matrix Gla protein (MGP) และ osteocalcin (OC) ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการเกิดแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดและช่วยสร้างกระดูก ตามลำดับ<sup>21</sup> ทำให้โปรตีนทั้ง 2 ชนิด เป็นโปรตีน active form เพราะฉะนั้นหากเกิดภาวะขาดวิตามิน K จนทำให้โปรตีนทั้ง 2 ชนิดไม่พร้อมต่อการใช้งานก็ทำให้เกิดโรคตามมาได้

matrix Gla protein (MGP) ทำหน้าที่ยับยั้งการแบ่งตัวของ osteoblast, ยับยั้งการแบ่งตัวของ mesenchymal cell ของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด, จับกับผลึกแคลเซียม และยับยั้งการขยายตัวของผลึกแคลเซียมในหลอดเลือด<sup>22</sup> การที่ MGP จะอยู่ใน active form มีความพร้อมในการยับยั้งการเกิดแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดจะต้องผ่านกระบวนการ phosphorylation และ carboxylation ที่ตำแหน่งปลายสายของ MGP โดยกระบวนการ carboxylation ต้องอาศัยวิตามิน K เป็น coenzyme factor ซึ่งผลของการที่มีแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (vascular stiffness) เกิดภาวะความดันโลหิตสูง หัวใจห้องล่างซ้ายโต และหากมีการอุดตันภายในหลอดเลือดชั้นในเพิ่มมากขึ้น จะทำให้หลอดเลือดตามอวัยวะต่างๆ เกิดการตีบตันและขาดเลือดได้

จึงมีการศึกษาการให้วิตามิน K2 (menaquinone-7 (MK-7)) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยที่ได้รับบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด โดย Ilona Kurnatowska, et al<sup>23</sup> ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 จำนวน 42 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ให้วิตามิน K2 90  $\mu$ g ร่วมกับ cholecalciferol 10  $\mu$ g กับกลุ่มที่ให้ cholecalciferol

10  $\mu$ g อย่างเดียวแล้วติดตามผลประมาณ 9 เดือน พบว่าการเพิ่มขึ้นของ common carotid intima-media thickness (CCA-IMT) ในกลุ่มที่ได้รับวิตามิน K และ D น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามิน D อย่างเดียว จาก 0.95±0.2 mm เป็น 1.01±0.3 เทียบกับจาก 1.02±0.2 mm เป็น 1.16±0.3 ( $p = 0.003$ ) ส่วนการเพิ่มขึ้นของ coronary artery calcification score (CACS) ในกลุ่มที่ได้รับวิตามิน K และ D น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามิน D อย่างเดียวแต่ไม่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( $\Delta$ CACS, 58.1±106.5 AU เทียบกับ 74.4±127.1 AU,  $p = 0.7$ ) นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับวิตามิน K และ D มีการลดลงของ dephosphorylated uncarboxylated MGP (dp-ucMGP) ซึ่งเป็นโปรตีนในรูปแบบ inactive form ของ MGP อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาที่สรุปได้ว่าการให้วิตามิน K สามารถชะลอการแข็งตัวของหลอดเลือด (atherosclerotic) ได้ แต่ไม่สามารถชะลอให้แคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือด (calcification) ได้ ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด Rogier Caluwé, et al<sup>24</sup> ทำการศึกษาเพื่อหาขนาดของวิตามิน K2 ที่เหมาะสม ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดจำนวน 200 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ รับประทานวิตามิน K2 360, 720 และ 1080  $\mu$ g 3 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ติดตามระดับ dp-ucMGP ที่ตั้งต้น และที่สัปดาห์ที่ 8 ผลการศึกษาพบว่าระดับ dp-ucMGP มีความสัมพันธ์กับการรับประทานวิตามิน K2 ( $p = 0.023$ ) แบบ negative correlation และขนาดของวิตามิน K2 ที่ได้รับสามารถลดระดับ dp-ucMGP ได้ 17, 33 และ 46% ตามลำดับ

ในปัจจุบันสำหรับการให้วิตามิน K ยังไม่มีแนวทางปฏิบัติในการให้วิตามินเสริม ยังต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งในเรื่องความชุกของการขาดวิตามิน K และประโยชน์หรือโทษที่จะได้รับหากให้วิตามิน K เสริม

## วิตามินที่ละลายน้ำ

สำหรับวิตามินที่ละลายน้ำมีหลายปัจจัยที่เป็นตัวบ่งชี้ระดับวิตามินในเลือด วิตามินกลุ่มนี้จะถูกกรองผ่านที่โกลเมอรูลัส และมีการดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้น เพื่อรักษาระดับวิตามินให้อยู่ในสมดุล ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังวิตามินที่ละลายน้ำจะถูกกรองออกมาในปัสสาวะปริมาณมากกว่าปกติ เนื่องจากปริมาณของวิตามินเกินความสามารถของท่อไตที่จะดูดกลับ เช่น ในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ที่มีค่า GFR  $92 \pm 29$  ml/min พบว่ามีภาวะขาดวิตามิน B1 (thiamine) โดยระดับ thiamine ในเลือดสัมพันธ์กับ renal thiamine clearance แบบ negative correlation แสดงให้เห็นว่าแม้การกรองผ่านโกลเมอรูลัสจะปกติ แต่หากไตไม่สามารถดูดกลับวิตามินที่ท่อไตส่วนต้นได้ก็อาจทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินได้<sup>25</sup> นอกจากนี้ความสามารถของท่อไตที่มีผลต่อระดับวิตามินแล้ว การที่ไตทำงานได้ลดลงก็มีผลกับระดับวิตามินที่ละลายน้ำได้ พบว่าผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายจะพบระดับวิตามินในเลือดมากกว่าปกติเนื่องจากโกลเมอรูลัสไม่สามารถกรองวิตามินผ่านออกมาได้ ส่วนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดระดับวิตามินจะสูงในวันที่ไม่ได้รับการฟอกเลือดและลดต่ำลงระหว่างการฟอกเลือด ซึ่งนำมาสู่ภาวะพร่องวิตามินได้<sup>26</sup>

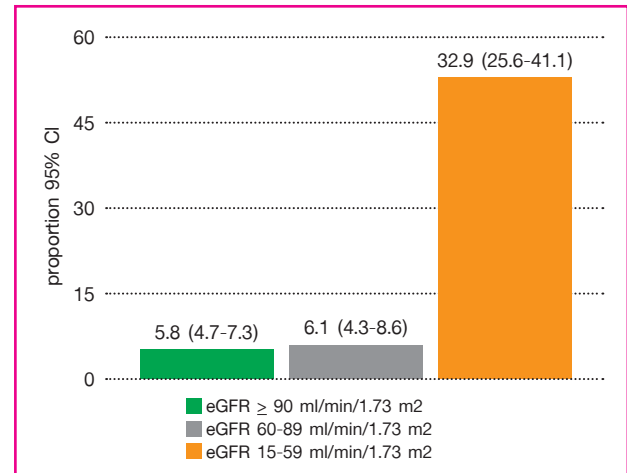
### 1. วิตามิน B

ประกอบด้วย วิตามิน B1 (thiamine), B2 (riboflavin), B6 (pyridoxine), B12 (cobalamin) และ folate เนื่องจากวิตามิน B แต่ละชนิดมักอยู่ในอาหารประเภทเนื้อสัตว์ ผักใบเขียว และธัญพืช ซึ่งเป็นอาหารที่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังถูกจำกัดปริมาณ นอกจากนี้ยังมีการสูญเสียวิตามิน B ระหว่างที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด ทำให้เกิดภาวะขาดวิตามิน B ตามมา

สารตั้งต้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythroblast) ใช้วิตามิน B12 และ folate ในกระบวนการแบ่งตัว เพื่อสร้างเม็ดเลือดแดง หากมีภาวะขาดวิตามิน B12 และ folate กระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงจะไม่สมบูรณ์เกิดภาวะซีดตามมา<sup>27</sup> มีการศึกษาของ John P Killen, et al<sup>28</sup> ให้ hydroxocobalamin 1000 µg ต่อสัปดาห์ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเป็นเวลาทั้งหมด 3 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด 61 ราย ที่มีระดับวิตามิน B12 ในเลือดน้อยกว่า 300 pmol/L ร่วมกับการปรับขนาด rHuEPO เพื่อให้ได้ระดับความเข้มข้นเลือดตามเกณฑ์คือ 11-12 g/L โดยดูการเปลี่ยนแปลงความต้องการ rHuEPO ที่ 2 ปี ซึ่งหากระดับวิตามิน B12 ในเลือดที่ติดตามทุก 6 เดือนต่ำกว่า 300 pmol/L จะมีการให้ยาซ้ำ ผลที่ได้คือสามารถลดขนาดของ rHuEPO จาก  $11,000 \pm 7,000$  IU เป็น  $5,000 \pm 6,000$  IU ต่อสัปดาห์ ( $p < 0.001$ ) โดยที่ระดับความเข้มข้นเลือดไม่เปลี่ยนแปลง

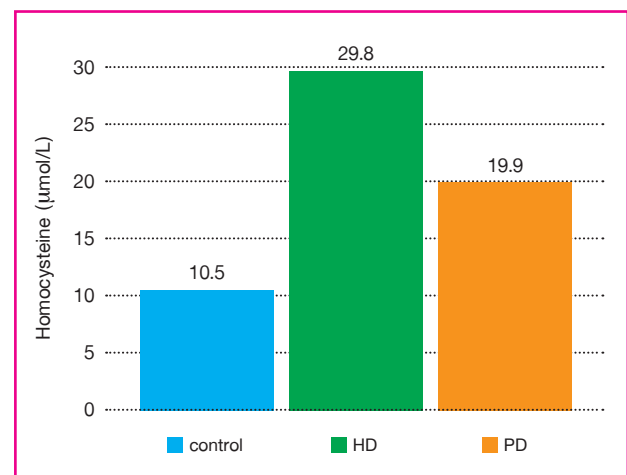
นอกจากวิตามิน B12 และ folate จะมีผลต่อภาวะซีดแล้วยังมีผลต่อระดับ homocysteine เนื่องจาก homocysteine ใช้วิตามิน B12 และ folate ในการเปลี่ยนรูปเป็น methionine ซึ่งเป็นกรดอะมิโนสำคัญที่ช่วยในการย่อยสลายไขมัน มีการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ที่มีระดับ homocysteine สูงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือโรคหลอดเลือดสมองเทียบกับคนที่อายุเท่ากันแล้วมีระดับ homocysteine ต่ำกว่า<sup>29</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดก็พบว่าระดับ homocysteine ที่สูงมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>30</sup>

มีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าระดับ homocysteine ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีระดับที่สูงกว่าประชากรทั่วไปนอกจากภาวะขาดวิตามิน B12 และ folate จะเป็นสาเหตุแล้ว ร่างกายก็สามารถขับ homocysteine ทางไตได้ลดลงอีกด้วย<sup>31</sup> ดังแสดงในรูปที่ 2 แสดงความชุกของประชากรที่มีระดับ homocysteine สูง ( $\geq 15$  µmol/L) แบ่งตามระดับค่าการทำงานของไต (estimated GFR - eGFR) พบว่าผู้ที่ eGFR อยู่ระหว่าง 15-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> จะมีสัดส่วนของระดับ homocysteine สูงกว่าผู้ที่มี eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>



รูปที่ 2 แสดงความชุกของประชากรที่มีระดับ homocysteine สูง ( $\geq 15$  µmol/L) แบ่งตามระดับค่าการทำงานของไต

หรือในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดและการล้างไตทางช่องท้อง ก็พบว่ามีระดับ homocysteine ที่สูง<sup>32</sup> ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงระดับ homocysteine ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด และการล้างไตทางช่องท้อง เทียบกับกลุ่มประชากรเปรียบเทียบ

Johannes F. E. Mann, et al<sup>33</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (GFR < 60 ml/min) ที่อายุมากกว่า 55 ปี และมีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้วิตามินรวม (folic 2.5 mg, วิตามิน B6 50 mg และวิตามิน B12 1 mg) กับกลุ่มที่ได้ยาหลอกเป็นเวลา 5 ปี พบว่าระดับ homocysteine ลด

ลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้วิตามินรวม (จาก  $15.9 \pm 7.3$   $\mu\text{mol/l}$  เป็น  $11.9 \pm 3.3$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0.001$ ) ส่วนในกลุ่มยาหลอก พบว่าระดับ homocysteine มีค่าพอๆ เดิมเมื่อเทียบกับก่อนกับการให้ยา แต่อัตราการตายที่เกิดจากโรคหลอดเลือดหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน และโรคหลอดเลือดสมอง ไม่มีความแตกต่างกัน ในทั้ง 2 กลุ่ม คือ 29.3% และ 25.6% (กลุ่มที่ได้วิตามินรวม กับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ตามลำดับ) ( $p = 0.25$ ) สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด มีการศึกษาของ Kelly M. Elan, et al<sup>34</sup> เปรียบเทียบการให้ยาตามมาตรฐาน (folic 5 mg, วิตามิน B รวม) กับกลุ่มที่ได้ยาตามมาตรฐานร่วมกับการให้ hydroxocobalamin 1 mg ฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง หลังการฟอกเลือด พบว่ากลุ่มที่ได้ hydroxocobalamin จะมีระดับ homocysteine ที่ลดลง โดยเฉลี่ย 32% ( $p < 0.005$ ) หลังการติดตามไป 8 สัปดาห์ แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้ติดตามผลของการให้ยากับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือหลอดเลือดสมอง

## 2. วิตามิน C

นอกจากวิตามิน E ที่มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระแล้ว วิตามิน C ก็มีคุณสมบัตินี้ด้วยเช่นกัน วิตามิน C สามารถทำให้ radical species มีความเป็นกลาง ไม่เป็นกรดหรือด่าง ทำให้สามารถเกิดการสร้างคอลลาเจน และสร้างภูมิคุ้มกันโรคได้ตามปกติ<sup>35</sup> ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระดับวิตามิน C จะต่ำกว่าปกติ ดังจะเห็นได้จากการศึกษาของ Nobuyuki Takahashi, et al<sup>36</sup> ที่ศึกษา ระดับวิตามิน C ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งที่เป็นเบาหวาน และไม่เป็นเบาหวานพบว่าระดับวิตามิน C ที่ลดต่ำลงสัมพันธ์กับระดับ GFR ที่ลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้ง 2 กลุ่ม

ภาวะซีดเป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเนื่องจากขาด Erythropoietin (EPO) วิตามิน C มีผลต่อการนำธาตุเหล็กออกมาใช้จากแหล่งที่เก็บ และช่วยให้ร่างกายตอบสนองต่อ rHuEPO เพิ่มมากขึ้น<sup>37</sup> จึงมีการศึกษาของ Nizar Attallah, et al<sup>38</sup> ได้ให้วิตามิน C แบบฉีดกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดที่มีภาวะซีดจาก EPO-hyporesponsive ร่วมกับมี ferritin ในเลือดสูง 46 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับวิตามิน C ทุกครั้งที่ฟอกเลือด

กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาตามปกติตามมาตรฐาน โดยติดตามผลการรักษาไป 6 เดือน พบว่าระดับความเข้มข้นเลือดในกลุ่มที่ได้รับวิตามิน C เพิ่มขึ้นจาก 9.3 เป็น 10.5 g/dL ส่วนกลุ่มเปรียบเทียบเพิ่มจาก 9.3 เป็น 9.6 g/dL ( $p = 0.0001$ ), ขนาดของ rHuEPO ที่ต้องให้ และ C-reactive protein ลดลงในกลุ่มที่ได้รับวิตามิน C เทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ แต่ระดับ PTH, ระดับเหล็ก และขนาดของเหล็กที่ให้ทางหลอดเลือดไม่แตกต่างกัน ในทั้ง 2 กลุ่ม

Vinay Deved, et al<sup>39</sup> รวบรวม 6 การศึกษาทั้ง systematic review และ meta-analysis ในการให้วิตามิน C สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดที่มีภาวะซีด พบว่าการให้วิตามิน C เทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบที่ให้การรักษาตามปกติ มีการเพิ่มขึ้นของระดับความเข้มข้นเลือดในกลุ่มที่ได้รับวิตามิน C มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ (Weight mean difference; WMD, 0.9 g/dL; 95% CI, 0.5-1.2 g/dL) สามารถลดการใช้ rHuEPO (WMD, -17.1 U/kg/wk; 95% CI, -26.0 ถึง -8.2 U/kg/wk) และสามารถเพิ่ม transferrin saturation ได้ (WMD, 7.9%; 95% CI, 5.2-10.5%) แต่ไม่เปลี่ยนแปลงระดับ ferritin และไม่มีการศึกษาใดที่รายงานผลข้างเคียงของการใช้ยา

ถึงแม้ว่าวิตามิน C จะมีผลดีในการช่วยเรื่องภาวะซีด ลดขนาดการใช้ rHuEPO ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด แต่มีรายงานโรคนี้ที่เกิดจาก calcium oxalate (oxalosis) ในผู้ป่วยที่มีประวัติรับประทานวิตามิน C มากเกินขนาด โดยวิตามิน C จะเปลี่ยนเป็น oxalate ในร่างกาย ซึ่งหากร่างกายได้รับวิตามิน C ในขนาดที่พอเหมาะ และไตสามารถขับออกได้ตามปกติ การเปลี่ยนเป็น oxalate จะไม่มากจนก่อให้เกิดอันตราย ไม่เหมือนกับการได้รับสาร ethylene glycol ที่จะเปลี่ยนเป็น oxalate ได้ แม้ได้รับในปริมาณไม่มาก<sup>40</sup> มีการรวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นนิ่วจาก calcium oxalate โดยการเจาะชิ้นเนื้อไตทั้งหมด 8 รายทุกรายมีประวัติได้รับวิตามิน C โดยไม่มีประวัติได้รับสาร ethylene glycol หรือเป็นโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้มี oxalate สูงกว่าปกติ<sup>41</sup> (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 สรุปรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นนิ่วจาก calcium oxalate ที่เกิดจากการรับวิตามิน C โดยการเจาะชิ้นเนื้อไต

อายุ	เพศ	Cr พื้นฐาน (mg/dL)	Cr เมื่อได้รับการวินิจฉัย (mg/dL)	ขนาดของวิตามิน C ที่ได้รับ (ต่อวัน)	ระยะเวลาที่ได้รับ	การรักษา	ผลลัพธ์
71	หญิง	1.4	12.1	500 mg	6 เดือน	HD	ESRD
58**	หญิง	1.2	3.5	45 gm (IV)	1 วัน	HD	Death
72***	ชาย	ไม่ทราบ	15.3	ไม่ทราบ	>1 เดือน	medical	Death
73	ชาย	1.2	8.4	680 mg	4 เดือน	HD	Recovery
31	ชาย	ไม่ทราบ	10.1	5-2.5 gm	ไม่ทราบ	HD	Recovery
49	หญิง	0.7	4.5	4 gm	>1 เดือน	HD	Recovery
58	ชาย	1.4	ไม่ทราบ	1 gm (VI)	2 เดือน	HD	Recovery
61	ชาย	1.3	13.3	60 gm (IV)	1 วัน	medical	Recovery

\*\* เสียชีวิตจาก multi-organ failure ร่วมกับติดเชื้อ amyloidosis

\*\*\*ผู้ป่วยปฏิเสธการฟอกเลือดฉุกเฉิน

ส่วนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดมีการศึกษาของ Caterina Canavese, et al<sup>42</sup> แบ่งผู้ป่วย 30 รายที่ได้รับบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด และมีระดับวิตามิน C ในเลือดต่ำ เป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ให้วิตามิน C 500 mg ทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละครั้ง กับกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วติดตามระดับ ascorbate, oxalate ในผู้ป่วยไป 18 เดือน พบว่าระดับ ascorbate, oxalate เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ให้วิตามิน C, ระดับ calcium oxalate saturation ก็เพิ่มขึ้น 7 ใน 18 ราย (40%) และหลังจากหยุดให้วิตามิน C ได้ติดตามระดับของสารเป็นเวลา 12 เดือน ระดับของสารต่างๆ กลับไปสู่ค่าตั้งต้นก่อนเริ่มการรักษา นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าพบผู้ป่วยที่ได้รับบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดเป็นระยะเวลา นานถึง 14 ปี มี calcium oxalate ที่ผิวหนังบริเวณนิ้วมือ มีประวัติรับประทานวิตามิน C วันละ 300 mg<sup>43</sup>

สำหรับขนาดของวิตามิน C ในเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด และการล้างไตทางหน้าท้อง ยังไม่มีขนาดที่แนะนำ แม้ว่าจะมีผลการศึกษาว่าการให้วิตามิน C จะช่วยในเรื่องซีด แต่ในแง่ความปลอดภัยในการใช้ยังจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

กล่าวโดยสรุปยังคงมีความหลากหลายในการให้วิตามินเสริมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด และการล้างไตทางหน้าท้อง การศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบันยังให้ผลการศึกษาที่หลากหลาย การทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ลดลง การบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด หรือ การล้างไตทางช่องท้อง มีผลต่อกระบวนการดูดซึม การเผาผลาญของวิตามิน การสูญเสียวิตามินระหว่างการฟอกเลือด สูญเสียจากตัวกรอง เป็นต้น คงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม การติดตามผลการรักษา เพื่อให้ได้คำตอบเพื่อนำไปสู่การดูแลรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Goodman DS. Plasma retinol-binding protein. *Ann N Y Acad Sci* 1980;348:378-90.
2. Yatzidis H, Digenis P, Fountas P. Hypervitaminosis A accompanying advanced chronic renal failure. *Br Med J* 1975;3:352-3.
3. Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:358-65.
4. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005633.
5. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD008175.
6. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
7. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010;55:773-99.
8. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella

- T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
9. Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, Tamez H, Camargo CA, Jr., Koeffler HP, et al. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2009;48:418-24.
10. Chan JC, Mahan JD, Trachtman H, Scheinman J, Flynn JT, Alon US, et al. Vitamin E therapy in IgA nephropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1015-9.
11. Tahzib M, Frank R, Gauthier B, Valderrama E, Trachtman H. Vitamin E treatment of focal segmental glomerulosclerosis: results of an open-label study. *Pediatr Nephrol* 1999;13:649-52.
12. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-6.
13. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-23.
14. de Gaetano G. Collaborative Group of the Primary Prevention P. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
15. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.
16. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
17. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.
18. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
19. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-8.
20. Cruz DN, De Cal M, Garzotto F, Brendolan A, Nalesso D, Corradi V, et al. Effect of vitamin E-coated dialysis membranes on anemia in patients with chronic kidney disease: an Italian multicenter study. *Int J Artif Organs* 2008;31:545-52.
21. McCabe KM, Adams MA, Holden RM. Vitamin K status in chronic kidney disease. *Nutrients* 2013;5:4390-8.
22. Steiber AL, Kopple JD. Vitamin status and needs for people with stages 3-5 chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2011;21:355-68.
23. Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, Kaczmarek M, Stefanczyk L, Vermeer C, et al. Effect of vitamin K2 on progression

- of atherosclerosis and vascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease stages 3-5. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125:631-40.
24. Caluwe R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1385-90.
  25. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, Rabbani N, Antonysunil A, Larkin J, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007;50:2164-70.
  26. Handelman GJ, Levin NW. Guidelines for vitamin supplements in chronic kidney disease patients: what is the evidence? *J Ren Nutr* 2011;21:117-9.
  27. Abboud Leon C, Georges P, Zaeeter W. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:2041.
  28. Killen JP, Brenninger VL. Hydroxocobalamin supplementation and erythropoiesis stimulating agent hyporesponsiveness in haemodialysis patients. *Nephrology* 2014;19:164-71.
  29. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
  30. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A, et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:609-14.
  31. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140:9-17.
  32. Moustapha A, Gupta A, Robinson K, Arheart K, Jacobsen DW, Schreiber MJ, et al. Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999;55:1470-5.
  33. Mann JF, Sheridan P, McQueen MJ, Held C, Arnold JM, Fodor G, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease--results of the renal Hope-2 study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:645-53.
  34. Elian KM, Hoffer LJ. Hydroxocobalamin reduces hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Metabolism* 2002;51:881-6.
  35. Padh H. Vitamin C: newer insights into its biochemical functions. *Nutr Rev* 1991;49:65-70.
  36. Takahashi N, Morimoto S, Okigaki M, Seo M, Someya K, Morita T, et al. Decreased plasma level of vitamin C in chronic kidney disease: comparison between diabetic and non-diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1252-7.
  37. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood* 2003;102:2670-7.
  38. Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S, Besarab A. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis* 2006;47:644-54.
  39. Deved V, Poyah P, James MT, Tonelli M, Manns BJ, Walsh M, et al. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidnet Dis* 2009;54:1089-97.
  40. Alkhunaizi AM, Chan L. Secondary oxalosis: a cause of delayed recovery of renal function in the setting of acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2320-6.
  41. Gurm H, Sheta MA, Nivera N, Tunkel A. Vitamin C-induced oxalate nephropathy: a case report. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2012;2.
  42. Canavese C, Petrarulo M, Massarenti P, Berutti S, Fenoglio R, Pauletto D, et al. Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *Am J Kidnet Dis* 2005;45:540-9.
  43. Abuelo JG, Schwartz ST, Reginato AJ. Cutaneous oxalosis after long-term hemodialysis. *Arch Intern Med* 1992;152:1517-20.

# Vitamin supplement in chronic kidney disease patients

**Sipanan Thamratnopkoon, Paweena Susantitaphong**

*Nephrology division, Faculty of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital*

---

## **Abstract**

Vitamin deficiency is a common problem in chronic kidney disease patients, due to limitation of food intake, uremia, declining of kidney function and loss of vitamins during dialysis. Evidence-based recommendations are scant, the supplements of vitamins in chronic kidney disease patients still have variable, depends on physician's experiences. As we know, the inadequate supplements might be associated with mortality. On the contrary, whenever the supplements are excess more than the needs, it may cause hypervitaminosis as well as association with mortality. The adequate treatments are needed to monitor for improving the outcomes.

**Keywords:** vitamin, vitamin supplement, chronic kidney disease

---

## Special Article

# การประเมินผลกระทบของการบำบัดทดแทนไต ที่มีต่อสถานะ ทางการเงินของประเทศไทย

เกรียง ตั้งสง่า, ขจร ตีรณธนากุล, เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, ปวีณา สุลักษณ์จิตพงษ์, ยິงยศ อวิหิงสานนท์, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์,  
ณัฐวุฒิ โควนำชัย, พิสุทธิ กตเวทิน, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, สมชาย เอี่ยมอ่อง  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

## บทคัดย่อ

การรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายด้วยการบำบัดรักษาทดแทนไตเป็นการรักษาที่ต่อเนื่องที่มีราคาแพง และมีผลกระทบต่อด้านภาระค่าใช้จ่ายสูงต่อภาครัฐ เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยสูงขึ้นเรื่อยๆ จำเป็นต้องวางแผนกำหนดมาตรการเกี่ยวกับเรื่องนี้ให้ชัดเจน คาดว่าในปี พ.ศ.2561 นี้ จะมีผู้ป่วยไทยที่ต้องการการบำบัดรักษาทดแทนไต เกิน 100,000 คน คิดเป็นสัดส่วนผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องถึงร้อยละ 30 และมีค่าใช้จ่ายภาครัฐในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และการล้างไตทางช่องท้องประมาณ 30,000 ล้านบาทหรือคิดเป็นร้อยละ 6.2 ของงบประมาณค่าใช้จ่ายด้านสาธารณสุขทั้งหมดของภาครัฐ

**คำสำคัญ:** สถานะทางการเงิน, การบำบัดทดแทนไต, ประเทศไทย

**Corresponding author:** ศ.นพ.เกรียง ตั้งสง่า, ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, โทร. 081-2076199  
นำเสนอในการประชุมวิชาการ Dialysis Weekend วันที่ 20 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2559

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายของประเทศไทยที่ต้องการการบำบัดรักษาทดแทนไต (renal replacement therapy หรือ RRT) ซึ่งหมายถึง การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis – HD) การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis – PD) และการปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) มีจำนวนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ทำให้มีผลกระทบต่อด้านงบประมาณของประเทศอย่างมาก จำเป็นต้องวางแผนกำหนดมาตรการแก้ปัญหาในระยะยาว ทั้งในด้านการพัฒนาระบบการแพทย์ สาธารณสุข เพื่อชะลอการเสื่อมของโรคไตเรื้อรังให้มีการดำเนินโรคช้าลง การพัฒนาระบบการดูแลแบบประคับประคองสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (palliative care) การพัฒนาระบบ และเพิ่มจำนวนบุคลากรที่จะต้องใช้เพื่อดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis ให้เพียงพอ และรวมถึงการพิจารณาสมดุลด้านภาระงบประมาณของประเทศ

ประเทศไทยมีกองทุนสนับสนุนค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพ 3 กองทุน คือ

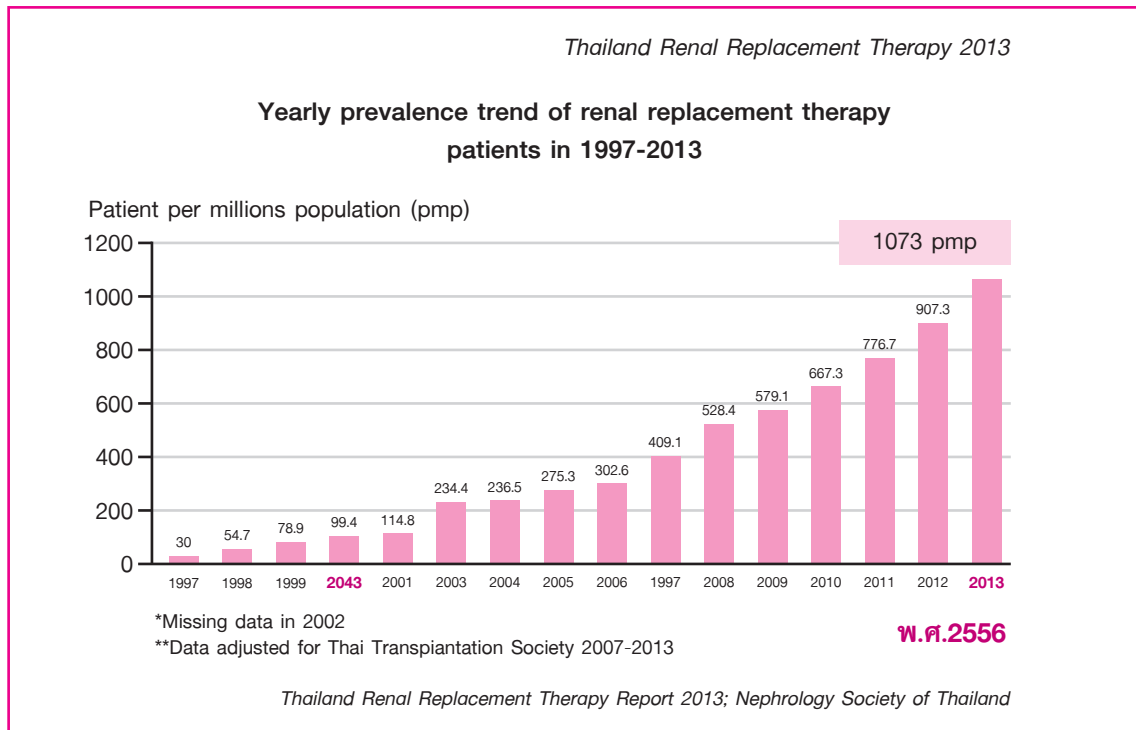
1. ระบบสวัสดิการข้าราชการและครอบครัวอยู่ภายใต้ความรับผิดชอบของกรมบัญชีกลาง กระทรวง-การคลัง รับผิดชอบค่าใช้จ่ายสุขภาพสำหรับข้าราชการและครอบครัวประมาณ 6 ล้านคน<sup>1</sup>
2. ระบบสวัสดิการประกันสังคมรับผิดชอบสวัสดิการสุขภาพของลูกจ้างบริษัทหรือองค์กรเอกชนจำนวนประมาณ 13.6 ล้านคนที่ทำประกันสุขภาพไว้กับสำนักงานประกันสังคม กระทรวงแรงงาน<sup>2</sup>
3. ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติรับผิดชอบโดยสำนักงาน

หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ซึ่งเป็นองค์กรของรัฐ ภายใต้การกำกับดูแลของกระทรวงสาธารณสุข รับผิดชอบสวัสดิการสุขภาพของประชาชนกลุ่มอื่นที่ไม่ได้อยู่ในระบบประกันสุขภาพ 2 ระบบข้างต้น มีประชากรอยู่ในความรับผิดชอบจำนวน 48.3 ล้านคน<sup>3</sup>

ในปี พ.ศ. 2541 ทางกรมบัญชีกลางได้ออกประกาศให้ข้าราชการหรือครอบครัวข้าราชการ สามารถเบิกค่าใช้จ่ายในการบำบัดรักษาทดแทนไตได้ทั้ง 3 วิธี โดยระบุให้การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีเพดานค่าใช้จ่ายที่สัปดาห์ละ 2 ครั้งๆ ละไม่เกิน 1,500 บาท ซึ่งต่อมา พ.ศ.2548 ได้เพิ่มเป็นครั้งละไม่เกิน 2,000 บาท<sup>4</sup> และในปีต่อมา พ.ศ.2542 ทางสำนักงานประกันสังคมก็ได้ออกประกาศให้บุคคลที่ทำประกันไว้กับสำนักงานประกันสังคม สามารถเบิกค่าใช้จ่ายในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้ โดยมีเพดานค่าใช้จ่ายที่สัปดาห์ละ 2 ครั้งๆ ละไม่เกิน 1,000 บาท<sup>5</sup> ซึ่งต่อมาได้เพิ่มเป็นครั้งละ 1,500 บาท ใน พ.ศ.2556

ผลจากการมีเจ้าภาพ 2 กองทุน เข้าร่วมรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการบำบัดรักษาทดแทนไตดังกล่าว ทำให้สถิติความชุก (prevalence) ของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดรักษาทดแทนไตของประเทศไทยเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงปี พ.ศ.2543 – 2550 กล่าวคือ มีความชุกของผู้ป่วยดังกล่าวเพิ่มจาก 99 รายเป็น 409 รายต่อประชากร 1 ล้านคน<sup>6</sup> หรือเท่ากับอุบัติการณ์ผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มขึ้นเฉลี่ยปีละ 50 คนต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี (รูปที่ 1)

\* นำเสนอในการประชุม Dialysis weekend



**รูปที่ 1** ความชุก (prevalence) ของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ได้แก่ การทำ HD, PD และการปลูกถ่ายไตร่วมกัน ช่วง พ.ศ.2540 - พ.ศ.2556 ข้อมูลจากฐานข้อมูล Thailand Renal Replacement Therapy ปี พ.ศ.2556 ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

ในปี พ.ศ.2550 นพ.ศ. ตีระวัฒน์ นานนท์ และคณะ<sup>7</sup> ได้ศึกษาเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายของการทำล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis, PD) เทียบกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis, HD) โดยคำนวณจากโจทย์ผู้ป่วย (สมมุติ) ที่มีอายุ ณ เวลาเริ่มต้นรักษาในช่วงตั้งแต่ 20 - 70 ปี แล้วคำนวณค่าใช้จ่ายของการรักษาโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย คิดรวมสะสมไปเรื่อยๆ จนกว่าจะถึงวัน (สมมุติ) ที่ผู้ป่วยเสียชีวิต (life-time cost) โดยหากคำนวณจากผู้ป่วยสมมุติที่มีอายุ 50 ปี จะมีค่าใช้จ่ายสำหรับผู้ป่วยที่ทำ HD 380,000 บาทต่อคนต่อปี (อ้างตามตารางที่ 1 ของเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 7) มี life-time cost ของการรักษาที่รัฐบาลต้องจ่ายสำหรับการรักษาด้วยวิธี HghHD เท่ากับ 5,028,000 บาทต่อผู้ป่วย 1 ราย และมีค่าใช้จ่ายสำหรับผู้ป่วยที่ทำ PD 356,000 บาทต่อคนต่อปี ทำให้รัฐมี life-time cost ที่ต้องจ่ายสำหรับการรักษาด้วยวิธี PD เท่ากับ 4,826,000 บาทต่อผู้ป่วย 1 ราย (ตัวเลขดังกล่าวรวมถึงการเปลี่ยนวิธีการล้างไตสลับไปมาระหว่างวิธีการล้างไตทั้งสองประเภท หากมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยบางรายด้วย) เนื่องจากการคำนวณค่าใช้จ่ายสะสมตาม societal perspective สำหรับการทำให้ PD ถูกกว่าการทำ HD เล็กน้อย ดังนั้น ในเดือนตุลาคม พ.ศ.2551 คณะรัฐบาลสมัยพลเอกสุรยุทธ์ จุลานนท์ เป็นนายกรัฐมนตรี จึงประกาศให้ผู้ป่วยที่ทำบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี PD สามารถเบิกค่าใช้จ่ายในการบำบัดทดแทนไตได้ โดยต้องผ่านขั้นตอนการรักษาด้วยวิธี PD ก่อน ยกเว้นกรณีมีข้อห้ามทางการแพทย์<sup>8</sup> ผลที่เกิดขึ้น คือ นับแต่ ปี พ.ศ.2550 จนถึง พ.ศ.2556 ความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตของประเทศไทยเพิ่มขึ้นจาก 409 คน เป็น 1,073 คนต่อประชากร 1 ล้านคน<sup>6</sup> หรือเท่ากับอุบัติการณ์ (incidence) ของผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มปีละ 100 คนต่อ

ประชากร 1 ล้านคนต่อปี (รูปที่ 1) หรือเท่ากับความชุกของผู้ป่วยในช่วง พ.ศ.2550 - 2556 เพิ่มขึ้นกว่าเท่าตัว เมื่อเทียบกับอุบัติการณ์ในช่วง 8 ปีก่อนหน้านี้ (พ.ศ.2543 - 2550)

หากจำแนกผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตตามประเภทของการรักษา คือ HD, PD และการปลูกถ่ายไต (ตารางที่ 1) พบว่าในช่วง พ.ศ.2550 - 2556 มียอดผู้ป่วยรวมทุกประเภทเพิ่มจากประมาณ 25,800 รายในปี พ.ศ.2550 เป็นประมาณ 69,500 รายในปี พ.ศ.2556 จำนวนผู้ป่วย PD เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจาก 1,198 ราย (หรือเท่ากับ 5.5% ของผู้ป่วย RRT ปี พ.ศ.2550) เป็น 15,746 ราย (หรือเท่ากับ 24.9% ของผู้ป่วย RRT ปี พ.ศ.2556) ซึ่งหากสมมุติผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายทุกคนเริ่มทำ dialysis เมื่ออายุ 50 ปี (เป็นตัวเลขสมมุติเพื่อใช้ในการคำนวณภาพรวมเท่านั้น) ในปี พ.ศ.2556 จะเกิดการงบประมาณของรัฐสำหรับการดูแลผู้ป่วย HD 47,410 คน เป็นเงิน 18,016 ล้านบาท และสำหรับการดูแลผู้ป่วย PD 15,746 คน เป็นเงิน 5,606 ล้านบาท รวมเป็นการงบประมาณทั้งสิ้นสำหรับ พ.ศ.2556 เท่ากับ 23,622 ล้านบาท (หรือเท่ากับ 715.8 ล้านเหรียญสหรัฐ โดยคิดที่ 1 เหรียญสหรัฐมีมูลค่า 33 บาท)

แม้ว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ยังมีชีวิตอยู่จะเพิ่มจาก 3,947 ราย เป็น 6,372 รายตามลำดับในช่วง พ.ศ.2550 - 2556 แต่ถ้าคิดเป็นสัดส่วนระหว่างผู้ป่วยปลูกถ่ายไตกับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทุกประเภทแล้ว สัดส่วนนี้กลับลดลงจาก 15% ในปีพ.ศ.2550 เป็น 9% ในปี พ.ศ.2556 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า ในช่วง 7 ปีดังกล่าวมีจำนวนผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้นในสัดส่วนน้อยกว่าจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เพิ่มเข้ามาในระบบทั้งหมด และอัตราการเพิ่มขึ้นของผู้ป่วย PD สูงกว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของผู้ป่วย HD

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis (HD) และ peritoneal dialysis (PD) และปลูกถ่ายไตของประเทศไทย ข้อมูลจากฐานข้อมูล Thailand Renal Replacement Therapy ปี พ.ศ.2556 ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ตัวเลขในวงเล็บแสดงค่าความชุก prevalence หน่วยเป็นจำนวนคนต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

	จำนวนผู้ป่วยฟอกเลือดด้วย เครื่องไตเทียม (Hemodialysis) (ความชุก) *	จำนวนผู้ป่วยล้างไต ทางช่องท้อง (Peritoneal dialysis) (ความชุก) *	จำนวนผู้ป่วย ปลูกถ่ายไต (ความชุก) *	รวม	ร้อยละของ ผู้ป่วย PD (%)
2550	20,641 (328)	1,198 (19)	3,947 (63)	25,786	5.5
2551	26,438 (417)	2,760 (44)	4,289 (68)	33,487	9.4
2552	27,056 (426)	5,133 (81)	4,597 (72)	36,786	16.0
2553	30,835 (483)	6,829 (107)	4,955 (78)	42,619	18.1
2554	34,895 (545)	9,509 (148)	5,358 (84)	49,762	21.4
2555	40,505 (629)	12,150 (189)	5,823 (90)	58,478	23.1
2556	47,410 (732)	15,746 (243)	6,372 (98)	69,528	24.9

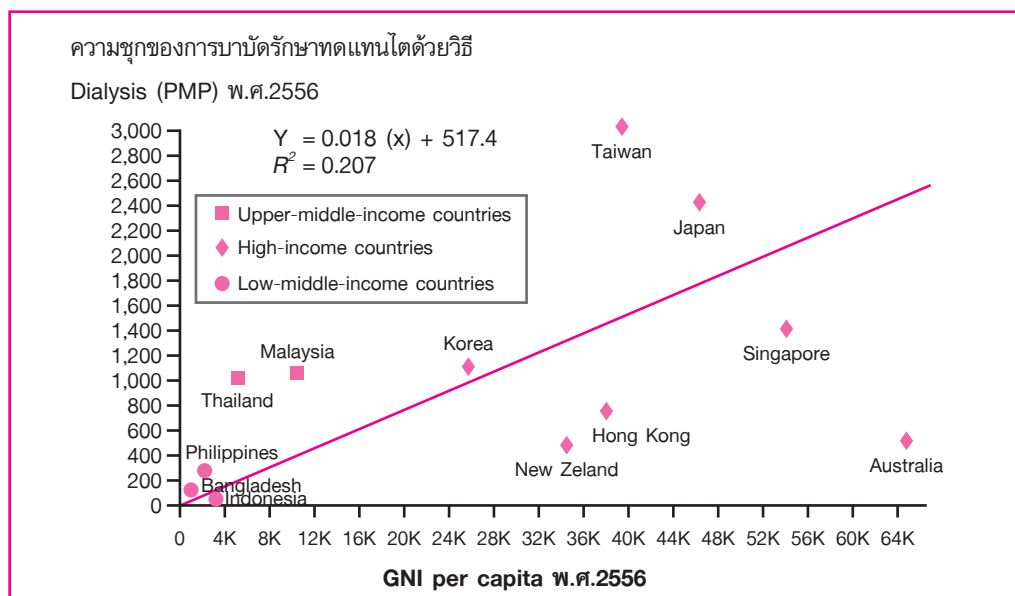
\* ความชุก หมายถึง จำนวนผู้ป่วยต่อประชากร 1 ล้านคน

### ผลกระทบด้านเศรษฐกิจของการทำ dialysis ต่อระบบการเงินของประเทศไทยในปัจจุบัน

เนื่องจากการบำบัดรักษาทดแทนไตด้วยวิธี dialysis (HD หรือ PD) เป็นการรักษาต่อเนื่องที่มีราคาแพง จำนวนผู้ป่วย dialysis ของแต่ละประเทศจึงมักแปรตามเศรษฐกิจของประเทศนั้นๆ ประเทศที่มีสถานะทางเศรษฐกิจดี มีรายได้ต่อหัวประชากรสูง มักมีความชุกของการทำ dialysis สูง<sup>10,11</sup> เช่น ประเทศเกาหลีมีค่า gross national income (GNI) ประมาณ 25,800 เหรียญสหรัฐต่อหัวประชากร มีความชุกของผู้ป่วยที่ทำ dialysis ประมาณ 1,150 รายต่อประชากร 1 ล้านคน (รูปที่ 2) ประเทศญี่ปุ่นมี GNI ประมาณ 46,000 เหรียญสหรัฐต่อหัวประชากร มีความชุกของผู้ป่วยฯ ประมาณ 2,400 รายต่อประชากร 1 ล้านคน ประเทศสิงคโปร์มี GNI ประมาณ 54,500 เหรียญสหรัฐ มีความชุกของผู้ป่วยฯ ประมาณ 1,400 รายต่อประชากร 1 ล้านคน ส่วนประเทศกำลังพัฒนาอื่นๆ มีความชุกของผู้ป่วยฯ น้อยกว่านี้ เช่น ประเทศฟิลิปปินส์ และอินโดนีเซีย มี GNI เท่ากับ 3,340 และ 3,740 เหรียญสหรัฐต่อหัวประชากรตามลำดับ มีความชุกของผู้ป่วยฯ เพียง 220 และ 66 รายต่อประชากร 1 ล้านคนตามลำดับ อาจแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า GNI per capita [X] กับค่าความชุกของการบำบัดรักษาทดแทนไตด้วยวิธี dialysis [Y] ได้ด้วยสมการ  $Y = 0.018(X) + 517.4$  ดังนั้น เมื่อเปรียบเทียบกับประเทศไทยที่มีค่า GNI 5,840 เหรียญสหรัฐต่อหัวประชากร แต่มีความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis ถึง 1,000 รายต่อประชากร 1 ล้านคน (สถิติปี

พ.ศ.2556) แล้ว จะเห็นได้ว่า ประเทศไทยมีความชุกของจำนวนผู้ป่วยทำ dialysis เกือบใกล้เคียงประเทศเกาหลี ทั้งๆ ที่มีรายได้ต่อหัวประชากรน้อยกว่าเกาหลีถึง 4 เท่า และมีความชุกของผู้ป่วยทำ dialysis คิดเป็น 0.7 เท่าของประเทศสิงคโปร์ แต่มีรายได้ประชากรต่ำกว่าสิงคโปร์ถึง 9 เท่า อาจกล่าวอีกนัยหนึ่ง คือ ณ เวลาปัจจุบัน ประเทศไทยกำลังใช้เงินภาครัฐ เพื่อการทำ dialysis ในสัดส่วนที่สูงกว่าประเทศอื่นๆ ที่มีระดับเศรษฐกิจเช่นเดียวกัน หรือสูงกว่า

เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างค่า GNI ต่อหัวประชากรของปี พ.ศ.2556 (ค.ศ.2013) เทียบกับจำนวนเปอร์เซ็นต์ที่เพิ่มขึ้นของความชุกผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis ในช่วงระหว่าง พ.ศ.2545 ถึง พ.ศ.2556 รวม 12 ปี (รูปที่ 3 และตารางที่ 2) จะเห็นได้ว่า ในช่วงเวลาดังกล่าว ค่า GNI ต่อหัวประชากรประเทศไทยมีอัตราเพิ่มขึ้นเพียง 194 เปอร์เซ็นต์ แต่กลับมีความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis สูงเพิ่มขึ้นถึง 565 เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่ประเทศมาเลเซียมีค่า GNI ต่อหัวประชากรเพิ่มขึ้น 217 เปอร์เซ็นต์ แต่กลับมีค่าความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis เพิ่มขึ้นเพียง 190% ส่วนประเทศฟิลิปปินส์มีค่า GNI ต่อหัวประชากรเพิ่มขึ้นในช่วงเวลาดังกล่าว 174% แต่มีความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis เพิ่มขึ้นถึง 999% สำหรับประเทศกลุ่มมีรายได้สูง (high-income countries) เช่น ญี่ปุ่น สิงคโปร์ ออสเตรเลีย ไต้หวัน เป็นต้น มีอัตราการเพิ่มขึ้นของ GNI ต่อหัวประชากรสูงกว่า หรือใกล้เคียงกับอัตราการเพิ่มขึ้นของความชุกการทำ dialysis



**รูปที่ 2** ความสัมพันธ์ระหว่างค่า gross national income ต่อหัวประชากร (GNI per capita) ปี ค.ศ.2013 ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้จากฐานข้อมูลของธนาคารโลก (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9) กับความชุกของการบำบัดรักษาทดแทนไตด้วยวิธี dialysis ของประเทศต่างๆ ในปีเดียวกัน ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้จากฐานข้อมูล USRDS Annual Data Report 2015, Table 13.5 (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

PMP = per million population

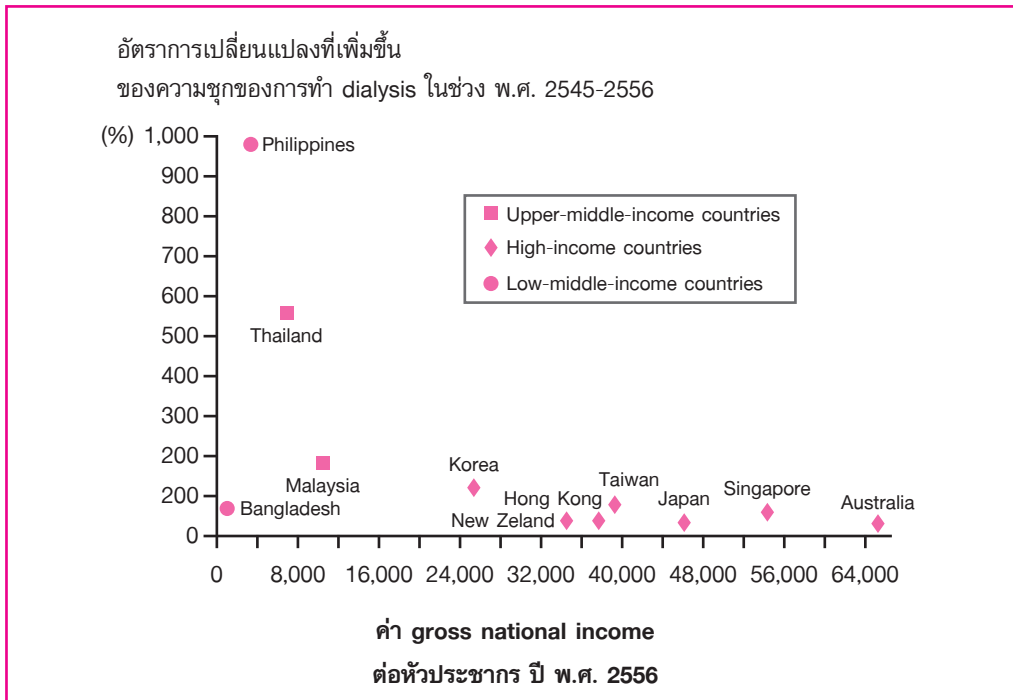
- หมายถึง ประเทศในกลุ่ม low-middle income countries คือ ประเทศที่มีค่า GNI ในช่วง 1,046 - 4,125 เหรียญสหรัฐต่อหัวประชากร
- หมายถึง ประเทศในกลุ่ม upper-middle income countries คือ ประเทศที่มีค่า GNI ในช่วง 4,126 - 12,735 เหรียญสหรัฐต่อหัวประชากร
- ◆ หมายถึง ประเทศในกลุ่ม high-income countries คือ ประเทศที่มีค่า GNI ตั้งแต่ 12,736 เหรียญสหรัฐต่อหัวประชากร หรือมากกว่า

**ตารางที่ 2** แสดงค่า gross national income ต่อหัวประชากร (GNI per capita) และความชุก (prevalence)ของการทำ dialysis (ไม่นับรวมผู้ป่วยปลูกถ่ายไต) ของประเทศต่างๆ ในกลุ่ม Lower-middle-income, Upper-middle-income และ High-income countries (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9, 10)

	ค่า GNI ต่อหัว ประชากรในปี พ.ศ.2545 (เหรียญสหรัฐ) <sup>(1)</sup>	ความชุกของ การทำ Dialysis <sup>(2)</sup> ปี พ.ศ.2545	ค่า GNI ต่อหัว ประชากรในปี พ.ศ.2556 (เหรียญสหรัฐ) <sup>(1)</sup>	ความชุกของ การทำ Dialysis <sup>(2)</sup> ปี พ.ศ.2556	อัตราการ เปลี่ยนแปลง ของค่า GNI ต่อหัว ประชากร	อัตราการ เปลี่ยนแปลง ของความ ชุกของการทำ dialysis
<b>ประเทศกลุ่ม Lower-middle-income countries (มีค่า GNI ในช่วง 1,046 - 4,125 เหรียญสหรัฐ)</b>						
ฟิลิปปินส์	1,220	20.1	3,340	221	174 %	999 %
อินโดนีเซีย	560	-	3,740	65.9	568 %	-
บังคลาเทศ	420	60.9	1,010	114.7	140 %	88 %
<b>ประเทศกลุ่ม Upper-middle-income countries (มีค่า GNI ในช่วง 4,126 - 12,735 เหรียญสหรัฐ)</b>						
มาเลเซีย	3,420	371.3	10,850	1,077.5	217 %	190 %
ประเทศไทย	<b>1,990</b>	<b>150</b>	<b>5,840</b>	<b>998.2</b>	<b>194 %</b>	<b>565 %</b>
<b>ประเทศกลุ่ม High-income countries (มีค่า GNI ตั้งแต่ 12,736 เหรียญสหรัฐ หรือมากกว่า)</b>						
ญี่ปุ่น	34,980	1,727	46,330	2,411.1	32 %	40 %
ฮ่องกง	26,930	556.1	38,520	742.4	43 %	33.5 %
สิงคโปร์	23,670	944.9	54,580	1,436.1	131 %	52 %
ออสเตรเลีย	21,110	370.3	65,480	509.1	210 %	37.5 %
ไต้หวัน	17,400	1,792.2	39,600	3,020.5	128 %	68.5 %
นิวซีแลนด์	14,070	406.2	35,217	581.7	150 %	43.2 %
เกาหลีใต้	10,750	530.2	25,870	1,151	141 %	117.1 %

ซึ่งมีอัตราเพิ่มขึ้นต่ำกว่า 100% ทั้งสิ้น ที่เป็นเช่นนี้เพราะประเทศที่มีความมั่งคั่งทางเศรษฐกิจอยู่แล้ว มักมีระบบสวัสดิการค่ารักษาพยาบาลสำหรับการทำ dialysis ไว้ดีแล้ว ทำให้สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ทำ dialysis ไม่เพิ่มขึ้นมาก แต่สำหรับประเทศไทยซึ่งเป็นประเทศกำลังพัฒนา ยังเพิ่งเริ่มมีระบบสวัสดิการค่ารักษาพยาบาล

ที่ครอบคลุมค่าใช้จ่ายในการทำ dialysis อย่างทั่วถึง ดังนั้น เมื่อมีการประกาศให้ผู้ป่วยที่ทำบัตรประกันสุขภาพไว้กับ สปสช. สามารถเบิกค่าใช้จ่ายในการบำบัดรักษาทดแทนไตได้ จึงทำให้ประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วยที่ต้องใช้เงินของรัฐในการทำ dialysis เพิ่มมากกว่าอัตราความเจริญทางเศรษฐกิจเป็นหลายเท่า



**รูปที่ 3** ความสัมพันธ์ระหว่างค่า gross national income ต่อหัวประชากร (GNI per capita) ปี พ.ศ.2556 ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้จากฐานข้อมูลของธนาคารโลก (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9) กับอัตราการเปลี่ยนแปลงของความชุกของการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี dialysis ของประเทศต่างๆ ในช่วง พ.ศ.2545 - 2556 ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้จากฐานข้อมูล USRDS Annual Data Report 2015, Table 13.5 (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

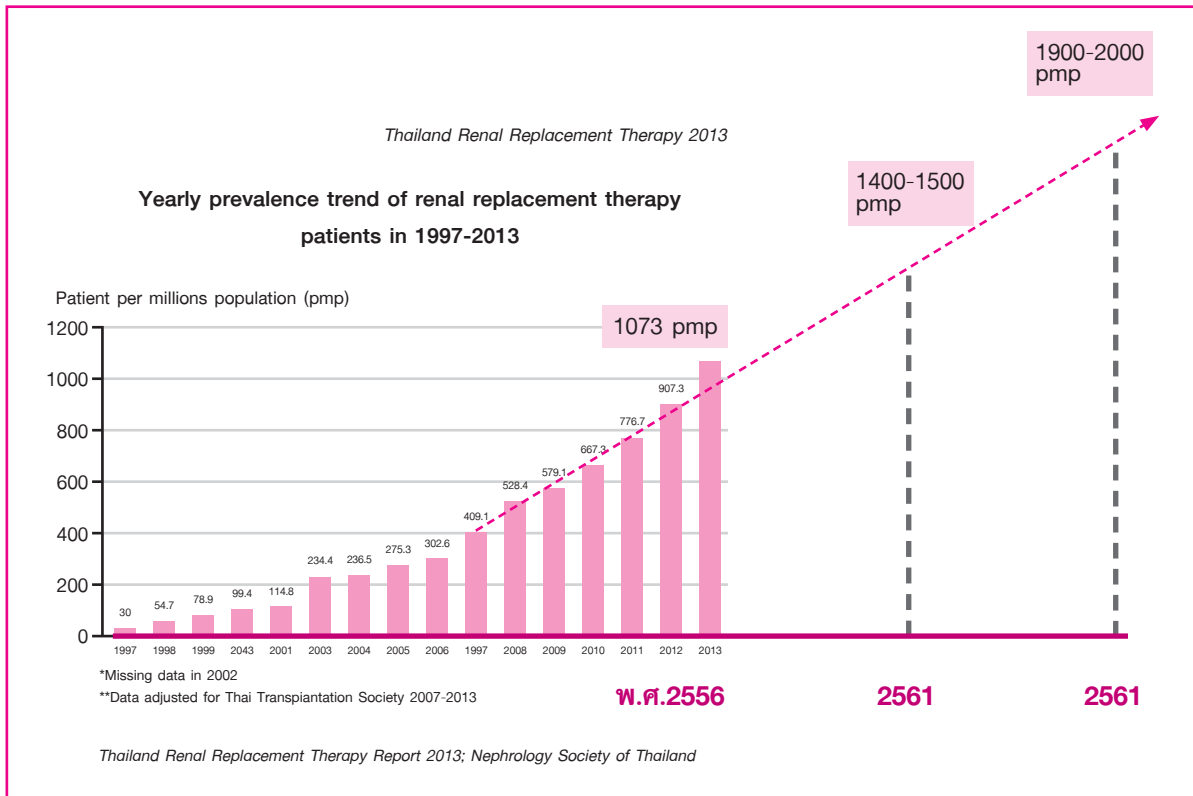
- = ประเทศในกลุ่ม low-middle income countries
- = ประเทศในกลุ่ม upper-middle income countries
- ◆ = ประเทศในกลุ่ม high-income countries

### วางระบบด้านเศรษฐกิจของการทำ dialysis ต่อระบบการเงินของประเทศ

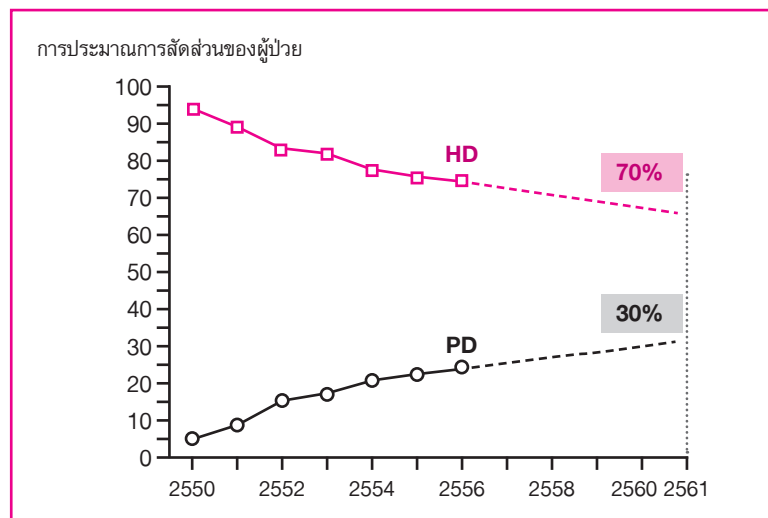
จากสถิติ TRT Registry ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย<sup>6</sup> ในช่วง พ.ศ.2554 - 2556 ประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วยที่ทำ HD ที่รัฐรับผิดชอบค่าใช้จ่าย (หมายถึง ผู้ป่วยที่อยู่ในสังกัดระบบสวัสดิการข้าราชการและครอบครัว ระบบสวัสดิการรัฐวิสาหกิจ ระบบสวัสดิการประกันสังคม และระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ) เท่ากับ 25,409, 30,575 และ 34,832 รายตามลำดับ (ตารางที่ 3) หรือคิดเป็นสัดส่วนได้เท่ากับ 80.6%, 75.4 และ 73.5% ตามลำดับ ถ้าอ้างอิงตามการศึกษาของ น.พ.ศ ตีระวัฒนานนท์ และคณะ<sup>7</sup> ที่รายงานว่าค่าใช้จ่ายเฉลี่ยของการทำ PD เท่ากับ 356,000 บาทต่อรายต่อปี และค่าใช้จ่ายเฉลี่ยของการทำ HD เท่ากับ 385,000 บาทต่อรายต่อปี อาจคำนวณค่าใช้จ่ายการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่รัฐต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในช่วง พ.ศ.2554 - 2556 ได้เท่ากับ 296.4, 356.4 และ 406.4 ล้านเหรียญสหรัฐตามลำดับ (คิดที่อัตราแลกเปลี่ยน 33 บาทต่อเหรียญสหรัฐ)

ในส่วนของการทำ PD ซึ่งผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีรัฐเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่าย ในช่วง พ.ศ.2554 - 2556มีจำนวนผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

9,509, 12,150 และ 15,746 ราย ตามลำดับ อาจคำนวณค่าใช้จ่ายการล้างไตทางช่องท้องซึ่งภาครัฐต้องรับผิดชอบเท่ากับ 102.6, 131.1 และ 170.0 ล้านเหรียญสหรัฐต่อปีตามลำดับซึ่งเมื่อรวมค่าใช้จ่ายสองส่วน พบว่า ในปี พ.ศ.2554 - 2556 รัฐต้องใช้งบประมาณสำหรับการทำ dialysis ทั้งประเทศ เท่ากับ 399.0, 487.8 และ 576.4 ล้านเหรียญสหรัฐตามลำดับ อาจคาดการณ์ได้ว่าในอนาคตจำนวนผู้ป่วยที่จะทำ dialysis ที่อยู่ภายใต้ความรับผิดชอบของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จะเพิ่มขึ้นในสัดส่วนที่มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการทำ PD เป็นหลัก นับจากปี พ.ศ.2550 จนถึงปี พ.ศ.2556 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการทำ PD เพิ่มขึ้นจาก 5.5% เป็น 24.9% (ตารางที่ 1) และอาจประมาณการได้ว่าในปี พ.ศ.2561 ความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดรักษาทดแทนไตทั้ง 3 วิธีจะเพิ่มขึ้นจาก 1,073 รายต่อประชากร 1 ล้านคนในปี พ.ศ. 2556 เป็น 1,400 - 1,500 รายต่อประชากร 1 ล้านคนในปี พ.ศ. 2561 หรือประมาณเท่ากับ 103,800 คนต่อประชากร 1 ล้านคน และอาจเพิ่มขึ้นเป็น 1,900 - 2,000 รายต่อประชากร 1 ล้านคนในปี พ.ศ.2566 (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 การคาดการณ์ความชุกของผู้ป่วยที่จะได้รับการบำบัดรักษาทดแทนไตของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2561



รูปที่ 5 แสดงการคาดการณ์สัดส่วนเป็นร้อยละของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่ควรได้รับการดูแลด้วยการทำ Hemodialysis (HD) และ peritoneal dialysis (PD) ในช่วง ปี พ.ศ.2556 -2561

ในปี พ.ศ.2562 ประเทศไทยควรมีประชากรประมาณ 69.2 ล้านคน<sup>11</sup> และความชุกของการบำบัดรักษาทดแทนไตควรอยู่ที่ 1,400 – 1,500 ต่อล้านประชากร (รูปที่ 4) ดังนั้น จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis ทั้งหมดของประเทศไทยควรเพิ่มเป็น 95,496 คน (ตารางที่ 3) และหากประมาณการต่อไปว่าสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต มีสัดส่วนคงที่อยู่ที่ 8% (ประมาณการจากตารางที่ 1) และร้อยละ 70 จะเป็นผู้ป่วย HD หรือเท่ากับ 66,847 ราย และอีกร้อยละ 30 เป็นผู้ป่วย PD หรือเท่ากับ 28,649 ราย หากอนุมานว่า สัดส่วนของผู้ป่วย

HD ที่รัฐต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายใน พ.ศ.2561 ยังคงที่ที่ร้อยละ 75 ดังนั้น จำนวนผู้ป่วยส่วนที่รัฐต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่าย ใน พ.ศ.2561 จะเท่ากับ 50,135 คน หรือคิดเป็นค่าใช้จ่าย 20,589 ล้านบาท หรือ 623.9 ล้านดอลลาร์สหรัฐ ส่วนผู้ป่วยที่ทำ PD ในปี พ.ศ.2561 ควรมี 28,649 คน หรือคิดเป็นค่าใช้จ่าย 10,199 ล้านบาท หรือเท่ากับ 309.1 ล้านดอลลาร์สหรัฐ ซึ่งคิดรวมเป็น ค่าใช้จ่ายการทำ dialysis ภาครัฐในปี พ.ศ.2561 เท่ากับ 933 ล้านดอลลาร์สหรัฐ

**ตารางที่ 3** แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis และค่าใช้จ่ายภาครัฐของการทำ dialysis ของประเทศไทย พ.ศ.2554 – 2556 และการประมาณการ พ.ศ.2561

	พ.ศ.2554	พ.ศ.2555	พ.ศ.2556	-	(ประมาณการ) พ.ศ.2561
จำนวนผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ทั่วประเทศ (คน)	34,895	40,505	47,410	-	66,847
จำนวนผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ภาครัฐ รับผิดชอบค่าใช้จ่าย (คน)	25,409	30,575	34,832	-	50,135
สัดส่วนผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ภาครัฐ รับผิดชอบต่อผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ทั้งหมด (%)	80.6%	75.4%	73.5%	-	75.0%
ค่าใช้จ่ายการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมภาครัฐ (ล้านบาท)	9,783	11,771	13,410	-	20,589
ค่าใช้จ่ายการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมภาครัฐ (ล้านเหรียญสหรัฐ)	296.4	356.7	406.4	-	623.9
จำนวนผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องทั่วประเทศ (คน)	9,509	12,150	15,746	-	28,649
ค่าใช้จ่ายการล้างไตทางช่องท้องทั่วประเทศ (ล้านบาท)	3,385	4,325	5,606	-	10,199
ค่าใช้จ่ายการล้างไตทางช่องท้องทั่วประเทศ (ล้านเหรียญสหรัฐ)	102.6	131.1	170.0	-	309.1
รวมค่าใช้จ่ายภาครัฐสำหรับการทำ dialysis ทั้งสองวิธี (ล้านเหรียญสหรัฐ)	399.0	487.8	576.4	-	933

จากข้อมูลของธนาคารโลก<sup>12</sup> ประเทศไทยมีค่าใช้จ่ายทั้งหมดด้านการแพทย์และสาธารณสุข (Total health expenditure per capita, PPP) ในปี พ.ศ.2554 - 2556 เท่ากับ 213, 227 และ 230 เหรียญสหรัฐต่อหัวประชากรตามลำดับ (ตารางที่ 4) ยังไม่มีข้อมูลว่า ค่าใช้จ่ายดังกล่าวสำหรับปี พ.ศ.2561 ควรเป็นเท่าใด แต่หากอนุมานว่า ค่าใช้จ่ายดังกล่าวเพิ่มขึ้นเท่ากับอัตราการเปลี่ยนแปลงของ gross domestic product (GDP) คือ ประมาณ 3.5 – 4.0% ต่อปี (ตัวเลขประมาณการ)<sup>13</sup> จะคำนวณค่าใช้จ่ายดังกล่าวในปี พ.ศ.2561 ได้เท่ากับ 280 เหรียญสหรัฐต่อหัวประชากร และหากอนุมานต่อไปอีกว่า สัดส่วนของค่าใช้จ่ายภาครัฐด้านการแพทย์และสาธารณสุข (public health expenditure) มีค่าใกล้เคียงกับปีที่ผ่านมา คือ มีค่าเท่ากับร้อยละ 78 ของค่าใช้จ่ายทั้งหมดด้านการแพทย์และสาธารณสุข<sup>12</sup> ดังนั้น อาจประมาณการค่าใช้จ่ายภาครัฐด้านการแพทย์และสาธารณสุขในปี พ.ศ.2561 ได้เท่ากับ 218.4 เหรียญสหรัฐต่อหัวประชากร และถ้าคูณกับประชากร 69.2 ล้านคน ก็จะคำนวณค่าใช้จ่ายภาครัฐด้านการแพทย์และสาธารณสุขของปี พ.ศ.2561 ได้เท่ากับ 15,113.3 ล้านเหรียญสหรัฐ จึงคำนวณยอดรวมค่าใช้จ่ายภาครัฐสำหรับการทำ dialysis ของปีดังกล่าวได้เท่ากับ 933 ล้านเหรียญสหรัฐ

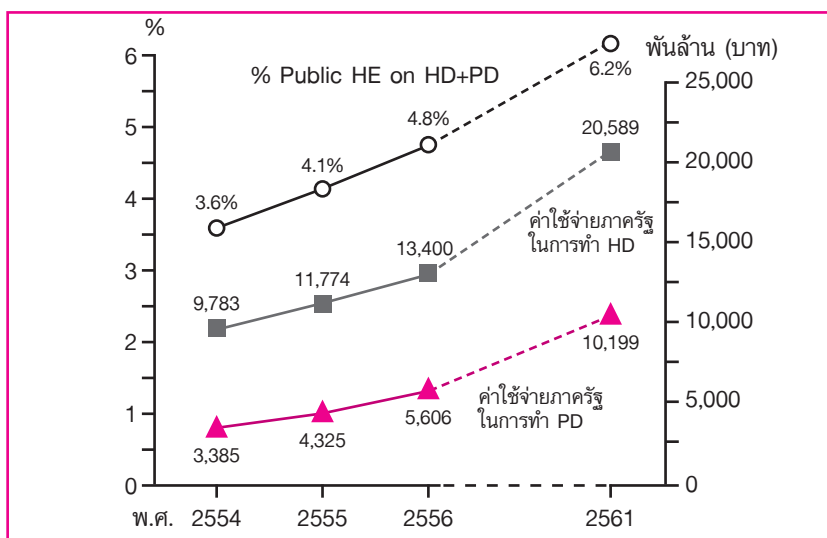
อาจคำนวณสัดส่วนค่าใช้จ่ายภาครัฐสำหรับการทำ dialysis

(PD และ HD) ในปี พ.ศ.2554 ได้เท่ากับร้อยละ 3.6 ของยอดค่าใช้จ่ายภาครัฐด้านการแพทย์และสาธารณสุขทั้งหมด (public health expenditure) คำนวณได้เท่ากับร้อยละ 4.1 ในปี พ.ศ.2555 ร้อยละ 4.8 ในปี พ.ศ.2556 และร้อยละ 6.2 ในปี พ.ศ.2561 หรือคิดเป็นสัดส่วนถึง 1 ใน 16 ส่วนของการงบประมาณด้านสุขภาพภาครัฐทั้งหมด (ตารางที่ 4 และรูปที่ 6) เป็นที่น่ากังวลอย่างยิ่งว่า การคำนวณสัดส่วนค่าใช้จ่ายของการทำ dialysis ย้อนหลัง พ.ศ.2554 -2556 อาศัยข้อมูลจริงของจำนวนผู้ป่วยในระบบ และตัวเลขค่าใช้จ่ายด้านการแพทย์และสาธารณสุขก็ได้มาจากฐานข้อมูลของธนาคารโลก แต่ก็ยังพบว่าสัดส่วนของยอดค่าใช้จ่ายสำหรับการทำ dialysis เพิ่มขึ้นถึง +0.5% ถึง +0.7% ต่อปี และแม้ว่าประเทศไทยจะมีรายได้รวมของประชาชาติเพิ่มขึ้นในอนาคต แต่ค่าใช้จ่ายในการทำ PD และ HD กลับเพิ่มขึ้นในสัดส่วนมากกว่า ซึ่งจะทำให้การดำเนินงานของระบบสวัสดิการต่างๆ ของรัฐเป็นอย่างมาก หากไม่มีการแก้ไขสถานการณ์ให้ดีขึ้น หรือหากค่า GDP ของประเทศมีอัตราการเติบโตน้อยกว่า 4% ต่อปี ก็อาจทำให้ตัวเลขค่าใช้จ่ายภาครัฐด้านการแพทย์และสาธารณสุขในอนาคต จะต่ำกว่านี้อีก ซึ่งจะมีผลให้ภายใน พ.ศ.2570 สัดส่วนค่าใช้จ่ายภาครัฐสำหรับการทำ dialysis อาจเพิ่มขึ้นมากกว่านี้ และอาจสูงถึงร้อยละ 9 – 10 ของค่าใช้จ่ายด้านการแพทย์และสาธารณสุขภาครัฐทั้งหมดก็ได้

**ตารางที่ 4** แสดงการคำนวณและการประมาณการค่าใช้จ่ายด้านการแพทย์และสาธารณสุขต่อหัวประชากรทั้งในส่วนค่าใช้จ่ายทั้งหมด (Total) ในส่วนค่าใช้จ่ายส่วนภาครัฐ (Public) ในช่วง พ.ศ.2554 - 2556

	พ.ศ. 2554	พ.ศ. 2555	พ.ศ. 2556	--->	(ประมาณการ) พ.ศ. 2561
ค่าใช้จ่ายทั้งหมดด้านการแพทย์ และสาธารณสุข ต่อหัวประชากร (Total Health Exp. Per capita, PPP) (หน่วยเป็นเหรียญสหรัฐ - current US \$) (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 12)	213	227	230	4% ต่อปี <sup>(1)</sup>	280
สัดส่วนของค่าใช้จ่ายภาครัฐด้านการแพทย์ และ สาธารณสุข (Public HE) คิดเทียบกับค่าใช้จ่ายด้านนี้ ทั้งหมด ( % of THE )	77.7%	77.9%	77.3%	--->	78.0%
ค่าใช้จ่ายภาครัฐด้านการแพทย์ และสาธารณสุข ต่อหัวประชากร (Public HE per Capita) (หน่วยเป็นเหรียญสหรัฐ) (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 12)	165.5	176.8	177.8	--->	218.4
จำนวนประชากร (ล้านคน) (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 11)	66.9	67.2	67.5	--->	69.2
ยอดรวมค่าใช้จ่ายภาครัฐด้านการแพทย์ และ สาธารณสุขทั้งหมด (Absolute Public HE) (หน่วยเป็นล้านเหรียญสหรัฐ)	11,072.0	11,881.0	12,001.5	--->	15,113.3
ยอดรวมค่าใช้จ่ายภาครัฐสำหรับการทำ dialysis (Public HE on HD + PD) (หน่วยเป็นล้านเหรียญสหรัฐ)	399	487.8	576.4	--->	933
สัดส่วนคิดเป็นร้อยละของยอดรวมค่าใช้จ่าย ภาครัฐสำหรับการทำ dialysis คิดเทียบกับค่าใช้จ่าย ภาครัฐด้านการแพทย์และสาธารณสุขทั้งหมด (% Public HE on HD+ PD)	3.6 %	4.1 %	4.8 %	--->	6.2 %

(1) เป็นตัวเลขประมาณการอัตราการเพิ่ม คิดเป็นร้อยละต่อปี โดยอิงตามอัตราการเพิ่มของ gross domestic product ของ ประเทศไทย ซึ่งอยู่ในช่วง 3.5 - 4% ต่อปี



**รูปที่ 6** แสดงแนวโน้มของค่าใช้จ่ายโดยของภาครัฐสำหรับการทำ HD (■), การทำ PD (▲) และร้อยละของค่าใช้จ่ายในการทำ hemodialysis (HD) และ peritoneal dialysis (PD) เมื่อเทียบกับค่าใช้จ่ายภาครัฐด้านการแพทย์และสาธารณสุข (public health expenditure - public HE) ทั้งหมด (○)

### wan:งบถนบถนบถน

โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเป็นโรคเรื้อรังชนิดหนึ่งที่ต้องการการดูแลจากทีมสหสาขาวิชาชีพหลายด้านไปพร้อมกัน เช่น เกสซิคกรดูแลเรื่องการรับประทานยาที่ถูกต้อง นักกำหนดอาหารแนะนำดูแลเรื่องการทานอาหารที่เหมาะสมกับโรค แต่ในสภาพความเป็นจริงคือ ประเทศไทยยังขาดแคลนบุคลากรหลักจำนวนมากในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ได้แก่ แพทย์และพยาบาล นับถึงปี พ.ศ.2559 มีพยาบาลที่ผ่านการฝึกอบรมความรู้ความชำนาญด้านการทำ PD เพียง 573 คน (ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กัญจนบุษย์ อนุเคราะห์ข้อมูล) ถ้าคาดว่าในปี พ.ศ.2561 จะมีผู้ป่วย PD จำนวน 28,649 ราย และควรมีสัดส่วนพยาบาล PD ต่อผู้ป่วย PD เท่ากับ 1 : 50 แสดงว่าในปี พ.ศ.2561 ควรมี

พยาบาล PD ปฏิบัติงานจำนวน 573 คน (ตารางที่ 5) แม้ว่ามีจำนวนพยาบาลเท่ากับความต้องการ แต่ในสถานการณ์จริง อาจไม่เป็นเช่นนั้น เนื่องจากการบริบาลผู้ป่วย PD เกือบทั้งหมดอยู่ในส่วน รพ.ภาครัฐ ดังนั้น จะมีพยาบาลเลื่อนไหลออกจากระบบอยู่ตลอดเวลา เช่น ได้รับการเลื่อนชั้นไปรับผิดชอบงานส่วนอื่นบ้าง ย้ายสถานที่ทำงานตามครอบครัวบ้าง หรือลาออกจากระบบบ้าง ถ้าตั้งเป็นโจทย์สมมุติว่า หากระบบฯ สามารถดึงบุคลากรพยาบาล PD ไว้ได้ 70% ใน 5 ปีข้างหน้า จะเหลือพยาบาล PD 401 คน และต้องผลิตเพิ่มใน 5 ปีข้างหน้า (นับจาก 2513 ถึง 2561) เท่ากับ 187 คน แต่ถ้าหากระบบสามารถดึงบุคลากรพยาบาล PD ไว้ได้เพียง 50% จะเหลือพยาบาล PD เพียง 287 คน และต้องผลิตพยาบาล PD เพิ่มอีก 301 คน

**ตารางที่ 5** ปี 2561 (2018) จะมีผู้ป่วย PD 28,649 ราย จำนวนพยาบาล PD ผ่านการฝึกอบรม ณ ปัจจุบัน = 573 คน ถ้าสัดส่วน 1 : 50 ปี 2561 ควรมีพยาบาล PD = 573 คน

% Retention	จำนวน PD nurse ที่เหลือ	PD nurse : ผป.	จำนวน PD nurse ที่ต้องผลิตเพิ่ม
= 70%	401 คน	1 : 71	187 คน
= 50%	287 คน	1 : 100	301 คน

ปัญหาการขาดแคลนพยาบาล HD ก็ยังคงมีอยู่ไม่น้อย หากอนุมานว่าพยาบาล 1 คนควรทำงานวันละ 8 ชั่วโมงเศษ ซึ่ง “ใกล้จะเพียงพอ” สำหรับการดูแลผู้ป่วย 2 รอบต่อวันตามอัตราที่ทางตรต. ระบุให้พยาบาล 1 คนดูแลผู้ป่วย HD 4 เตียง ดังนั้นหากทำงาน 1 วันจะดูแลผู้ป่วยได้ 8 คน และหากผู้ป่วยทำ HD เพียง 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ใน 1 สัปดาห์พยาบาล HD จะดูแลผู้ป่วยได้ 24 คน หากนำสัดส่วนพยาบาลต่อผู้ป่วย HD 1 : 24 นี้ ไปเทียบกับจำนวนผู้ป่วย HD ทั้งประเทศในปี พ.ศ.2561 จำนวน 66,847 คน หมายความว่าประเทศไทยควรมีพยาบาลไตเทียม 2,785 คน ซึ่งหากต้องรวมระยะเวลาพักผ่อน พักร้อนอีกคนละ 2 สัปดาห์ ก็ต้องการเพิ่มอีกเป็น 2,900 คนเป็นอย่างน้อย และหากมีผู้ป่วย PD อีกส่วนหนึ่งจะเปลี่ยนมาทำ HD ก็ต้องหาพยาบาล HD เพิ่มขึ้นอีกตามส่วน ในขณะที่สมาคมพยาบาลโรคไตแห่งประเทศไทย ซึ่งสมาชิกส่วนใหญ่เป็นพยาบาล

HD มีจำนวนสูงสุดเพียง 2,000 คน แสดงว่ายังขาดพยาบาล HD อีกนับพันคน

ปัญหาการขาดแคลนบุคลากรแพทย์ก็เป็นปัญหาเรื้อรังของประเทศไทยมานาน เพราะเมื่อประชาชนมีสถานภาพทางเศรษฐกิจมากขึ้น ย่อมมีอายุยืนยาวขึ้น และมีโอกาสเกิดโรคเรื้อรังต่างๆ เพิ่มขึ้น การรักษาโรคเรื้อรังย่อมต้องการเวลาและคุณภาพการดูแลจากบุคลากรมากขึ้น ประเทศไทยมีสัดส่วนแพทย์ต่อประชากรเท่ากับ 1 ต่อ 1,360 หรือคิดเป็น 1 ใน 3 ของประเทศญี่ปุ่น (ตารางที่ 6) และมีสัดส่วนอายุรแพทย์

โรคไตต่อประชากรประเทศเท่ากับ 1 : 79,000 คน หรือเท่ากับ 1 ใน 2 ของประเทศญี่ปุ่น (1 ต่อ 31,000 คน) ดังนั้น ภาระการดูแลผู้ป่วยจำนวนมากด้วยบุคลากรแพทย์ และพยาบาลที่มีจำนวนจำกัด จึงจะยังมีอยู่ไปอีกระยะหนึ่ง

**ตารางที่ 6** สัดส่วนบุคลากรแพทย์ต่อประชากรของประเทศ \*

	จีน พ.ศ.2551	อินเดีย 2556	ลาว 2556	มาเลเซีย 2557	ไทย 2557	ญี่ปุ่น 2555
จำนวนประชากร (ล้านคน)	1,300	1,252	7	30	67	127
จำนวนแพทย์ทั้งหมด	2,210,000	840,130	3,800	47,000	47,600	303,300
สัดส่วนแพทย์ต่อประชากร	1 : 15,000	1 : 1800	1 : 1840	1 : 640	1 : 1360	1 : 420
จำนวนอายุรแพทย์โรคไตทั้งหมด	8,000	1,100	3	138	838	4,074
สัดส่วนอายุรแพทย์โรคไตต่อประชากร	1 ต่อ 165,000	1 ต่อ 1,140,000	1 ต่อ 2,300,000	1 ต่อ 217,400	1 ต่อ 80,000	1 ต่อ 31,200

\* ได้รับการอนุเคราะห์ข้อมูลจาก Nature Rev Nephrol 2013; 9: 523., Yusuke Tsukamoto (ญี่ปุ่น), Ghazali Ahmad & Malaysian Medical Council (มาเลเซีย) และ Chanmaly Keomany (ลาว)

## เอกสารอ้างอิง

- คู่มือสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ กรมบัญชีกลาง ([https://home.kku.ac.th/praudit/law/07\\_medical\\_fee/22\\_Medical\\_guide\\_government%20officer\\_CGD\\_2553.pdf](https://home.kku.ac.th/praudit/law/07_medical_fee/22_Medical_guide_government%20officer_CGD_2553.pdf) [สืบค้นเมื่อ 1 พฤษภาคม 2560].
- สำนักงานประกันสังคม. รายงาน “สถิติงานประกันสังคม พ.ศ.2557” คัดลอกจาก <http://www.sso.go.th/wpr/content.jsp?lang=th@cat=965&id=4411> [สืบค้นเมื่อ 6 พฤษภาคม 2560].
- สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. รายงาน “การสร้างหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ.2558” (update ข้อมูลเมื่อวันที่ 2 กันยายน 2559) คัดลอกจาก [http://www.nhso.go.th/FrontEnd/page\\_about\\_result.aspx](http://www.nhso.go.th/FrontEnd/page_about_result.aspx) [สืบค้นเมื่อ 6 พฤษภาคม 2560].
- ประกาศกระทรวงการคลัง ที่ กค.0526.5/ว.90 ลงวันที่ 21 กันยายน พ.ศ. 2541 เรื่อง “การกำหนดหลักเกณฑ์และอัตราการเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลสำหรับผู้ป่วยโรคไต” คัดลอกจาก <http://www.Supamitrohospital.com/downloadspm/index.htm> [สืบค้นเมื่อ 6 พฤษภาคม 2560].
- บทความเรื่อง “ผู้ประกันตนป่วยเป็นโรคไตได้สิทธิประโยชน์อย่างไรบ้าง” คัดลอกจาก [www.sso.go.th/wpr/uploads/uploadImages/KidneyDisease\(1\).pdf](http://www.sso.go.th/wpr/uploads/uploadImages/KidneyDisease(1).pdf) [สืบค้นเมื่อ 6 พฤษภาคม 2560].
- Thailand Renal Replacement Therapy Year 2013. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย, The Nephrology Society of Thailand. ([http://www.nephrothai.org/images/trt/annual\\_report\\_thailand\\_renal\\_replacement\\_therapy2013.pdf](http://www.nephrothai.org/images/trt/annual_report_thailand_renal_replacement_therapy2013.pdf) [สืบค้นเมื่อ 10 กันยายน 2559].
- Teerawattananon Y, Mugford M, Tangcharoensathien V. Economic Evaluation of Palliative Management versus Peritoneal Dialysis and Hemodialysis for End-Stage Renal Disease: Evidence for Coverage Decisions in Thailand. *Value in Health* 2007; 10: 61–72.
- บทความเรื่อง “สปสช. เผย 6 ปีช่วยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเข้าถึงการรักษา ปัจจุบันดูแลกว่า 2.7 หมื่นราย” คัดลอกจาก [www.nhso.go.th/frontend/NewsInformationDetail.aspx?newsid=MTA50Q](http://www.nhso.go.th/frontend/NewsInformationDetail.aspx?newsid=MTA50Q) [สืบค้นเมื่อ 6 พฤษภาคม 2560].
- <http://data.worldbank.org/country/thailand/NY.GNP.PCAP.PP.CD> [สืบค้นเมื่อ 10 พฤษภาคม 2560].
- United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report : Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Table 13.5 - trends in the Prevalence of Dialysis per million population, by country, 2000 – 2013. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2015.
- <http://www.populationpyramid.net/thailand> [สืบค้นเมื่อ 10 พฤษภาคม 2560].
- <http://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.PCAP?locations=TH> [สืบค้นเมื่อ 10 พฤษภาคม 2560].
- <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.KD.ZG?locations=TH> [สืบค้นเมื่อ 10 พฤษภาคม 2560].

## กิตติคุณประกาศ

ขอขอบคุณ นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์ ช่วยแก้ไขบทความ และคุณดินแดน บุญวิไลลักษณ์ ช่วยเตรียมต้นฉบับ

# Economic evaluation of renal replacement therapy : A clinician's perspective

**Kriang Tungsanga, Khajohn Tiranathanagul, Telergngsak Kanjanabuch, Paweena Susantitaphong,  
Yingyos Avihingsanon, Nattachai Srisawat, Natavudh Townamchai, Pisut Katavetin,  
Kearkiat Praditpornsilpa, Somchai Eiam-Ong**

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,  
King Chulalongkorn Memorial Hospital*

---

## Abstract

Renal replacement therapy (RRT) is a mode of supportive therapy for end-stage renal disease patients. It is relatively expensive and poses substantial impact on fiscal budget of the government. We estimated that, in 2018, Thai patients needing (RRT) could be above 100,000. The proportion of patients under peritoneal dialysis could reach 30%. The cost of dialysis (peritoneal and hemodialysis) to be supported by public funding could be as high as 933 millions USD, or about 6.2% of total public health expenditure of Thailand.

**Keywords:** economic evaluation, renal replacement therapy, Thailand

---

## Original Article

# ประสิทธิภาพของสายสวนปัสสาวะชนิดเคลือบด้วย แร่เงินในการป้องกันการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับ การผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

วิรัตน์ อ่อนสี, สกานต์ บุนนาค

แผนกโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

## บทคัดย่อ

**บทนำ:** การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะเป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ ประสิทธิภาพของสายสวนปัสสาวะชนิดเคลือบด้วยแร่เงินในการป้องกันการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน

**วิธีการวิจัย:** ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำทั้งหมด 50 รายได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิดเคลือบด้วยแร่เงินหรือชนิดที่ไม่เคลือบด้วยแร่เงิน หลังจากนั้นเก็บปัสสาวะตรวจและเพาะเชื้อทุก 3 วันเป็นเวลา 14 วันหรือจนกระทั่งผู้ป่วยได้รับการถอดสายสวนปัสสาวะออก โดยเปรียบเทียบอัตราการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะ ระยะเวลาการเกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะ และผลข้างเคียงของสายสวนปัสสาวะทั้ง 2 ชนิด

**ผลการวิจัย:** อัตราการเกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะโดยรวมไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะชนิดเคลือบด้วยแร่เงินเมื่อเทียบกับชนิดที่ไม่เคลือบด้วยแร่เงิน (ร้อยละ 77.80 และ 44.44 ตามลำดับ  $p=0.07$ ) ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำที่คาสายสวนปัสสาวะชนิดเคลือบด้วยแร่เงินมีอัตราการเกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิดที่ไม่เคลือบด้วยแร่เงินอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 26.70 และ 77.80 ตามลำดับ  $p=0.03$ ) แต่อัตราการเกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิดที่เคลือบด้วยแร่เงินและชนิดที่ไม่เคลือบด้วยแร่เงิน (ร้อยละ 10.00 และ 25.00 ตามลำดับ  $p=0.62$ ) ไม่มีความแตกต่างของระยะเวลาการเกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะในสายสวนปัสสาวะทั้ง 2 ชนิด ( $p=0.10$ ) พบมีอาการเจ็บเล็กน้อยบริเวณที่คาสายสวนปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิดเคลือบด้วยแร่เงิน แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**สรุป:** สายสวนปัสสาวะชนิดเคลือบด้วยแร่เงินลดการเกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำแต่ไม่ลดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ระยะเวลาในการเกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะและผลข้างเคียงของสายสวนปัสสาวะทั้ง 2 ชนิดไม่มีความแตกต่างกัน

## ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนปัสสาวะ (catheter associated urinary tract infection; CA-UTI) พบร้อยละ 40<sup>1</sup> ของการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) โดยอัตราการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะประมาณร้อยละ 12.1-32.1<sup>2,3</sup> หรือร้อยละ 5 ต่อวันของการคาสายสวนปัสสาวะ<sup>4</sup> ผู้ป่วย CA-UTI แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มคือ ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (symptomatic CA-UTI) ร่วมกับผลเพาะเชื้อในปัสสาวะพบเชื้ออย่างน้อย  $10^3$  CFU/ml และผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (asymptomatic CA-UTI) ร่วมกับ

ผลเพาะเชื้อในปัสสาวะพบเชื้ออย่างน้อย  $10^5$  CFU/ml หรืออาจเรียกว่า catheter associated asymptomatic bacteriuria (CA-ASB)<sup>5</sup> การเกิด CA-UTI ทำให้เพิ่มอัตราการเสียชีวิต ภาวะทุพพลภาพ ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิด CA-UTI ประกอบด้วยระยะเวลาในการคาสายสวนปัสสาวะที่นาน เพศหญิง การไม่ได้รับยาปฏิชีวนะขณะที่คาสายสวนปัสสาวะ การถอดจุดเชื่อมต่อระหว่างสายสวนปัสสาวะกับสายเก็บปัสสาวะบ่อย<sup>6</sup> ผู้ป่วยสูงอายุ<sup>2</sup> การเจ็บป่วยที่รุนแรง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง<sup>7</sup> และผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ (immunocompromised; IC)<sup>8</sup> การป้องกันและการรักษา CA-UTI จึงมีความสำคัญมากในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะ

โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด CA-UTI

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต (kidney transplantation; KT) และผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะ จะมีความเสี่ยงสูงในการเกิด CA-UTI ร่วมกับเกิดการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยทั่วไป<sup>9, 10</sup> ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการแสดงของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะเนื่องจากภาวะภูมิคุ้มกันที่ต่ำหรือผลของยากดภูมิคุ้มกัน<sup>10</sup> ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย CA-UTI ที่ล่าช้าและเพิ่มโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อลุกลามจนเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้ การเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตยังเพิ่มอัตราการเสียชีวิตและโอกาสที่จะเสียไตใหม่ที่ปลูกถ่าย (kidney allograft loss)<sup>9</sup>

มีการศึกษามาตรการในการลด CA-UTI หลากหลายวิธี โดยพบว่าการใช้สายสวนปัสสาวะที่เคลือบด้วยแร่เงิน (silver coated urinary catheter)<sup>11</sup> สามารถลดการเกิด CA-UTI ลงได้เมื่อเทียบกับสายสวนปัสสาวะที่ไม่ได้เคลือบด้วยแร่เงิน (uncoated urinary catheter)<sup>4, 5</sup> แต่ก็มีการศึกษาอื่นๆ ที่พบว่า silver coated urinary catheter ไม่สามารถลดการเกิด CA-UTI<sup>2, 8</sup> นอกจากนี้ Riley DK และคณะยังพบว่าการใช้ silver coated urinary catheter ในผู้ชายที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะจะพบแบคทีเรียในปัสสาวะ (bacteriuria) มากขึ้นโดยเฉพาะเชื้อ staphylococcus<sup>2</sup> เนื่องจากการศึกษาการใช้ silver coated urinary catheter ในการลดการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ ยังไม่มีการศึกษามาก่อน การศึกษานี้จึงมุ่งที่จะศึกษาประสิทธิภาพของ silver coated urinary catheter ในการลดการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

## วัตถุประสงค์

### วัตถุประสงค์หลัก

เปรียบเทียบอัตราการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter และ uncoated urinary catheter ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต และผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

### วัตถุประสงค์รอง

เปรียบเทียบระยะเวลาการเกิด CA-UTI ของผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter และ uncoated urinary catheter ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต และผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำและเปรียบเทียบผลข้างเคียงของสายสวนปัสสาวะทั้งสองชนิด

## ระเบียบวิธีวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ non-randomized control trial โดยศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสาขาวิถึระหว่างเดือนมีนาคม 2558 ถึงเดือนมกราคม 2559 ที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter และกลุ่มที่ 2 ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter โดยทั้ง 2 กลุ่มจะมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำเท่ากันหรือใกล้เคียงกัน

หลังจากนั้นจะมีการตรวจสอบสายสวนปัสสาวะ ส่งตรวจปัสสาวะ และส่งเพาะเชื้อในปัสสาวะทุก 3 วันเป็นเวลา 14 วันหรือจนกว่าผู้ป่วยได้รับการถอดสายสวนปัสสาวะหรือเปลี่ยนสายสวนปัสสาวะ

**ประชากรศึกษาและขนาดตัวอย่าง** การคำนวณขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ใช้สูตร Testing two independence proportions<sup>12</sup> การศึกษาของ Parapiboon W. และคณะ พบว่าอัตราการเกิด CA-UTI จากการคาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 58.00<sup>13</sup> อัตราการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ใส่สายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter เท่ากับร้อยละ 11.40<sup>2</sup> จำนวนกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 16 รายต่อกลุ่ม รวมเป็นจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 32 ราย รวมจำนวนผู้ป่วย drop out ประมาณร้อยละ 20 ดังนั้นการศึกษานี้ต้องใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 40 ราย

### ข้อตกลงในการวิจัย (operation definition)

1. CA-UTI แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะร่วมกับผลเพาะเชื้อในปัสสาวะพบเชื้ออย่างน้อย  $10^3$  CFU/mL และกลุ่มที่ไม่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะร่วมกับผลเพาะเชื้อในปัสสาวะพบเชื้ออย่างน้อย  $10^5$  CFU/mL

2. ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำคือผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ผู้ป่วยที่ได้รับสเตียรอยด์ (ขนาดเทียบเท่ากับ prednisolone มากกว่า 7.5 มก./วัน) หรือได้รับยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ผู้ป่วยโรคตับแข็ง (Child-Turcotte-Pugh score ระดับ B และ C) และผู้ป่วยมะเร็ง

3. ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะคือผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะในขณะที่คาสายสวนปัสสาวะอยู่

### เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 ผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ (ขนาดเทียบเท่ากับ prednisolone มากกว่า 7.5 มก./วัน) หรือได้รับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่นๆ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ผู้ป่วยตับแข็ง (Child-Turcotte-Pugh score ระดับ B และ C) และผู้ป่วยมะเร็ง

### เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะน้อยกว่า 3 วันหญิงตั้งครรภ์ผู้ป่วยที่ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะนำมาก่อนภายในระยะเวลา 1 เดือน และผู้ป่วยที่แพ้แร่เงิน

**ข้อมูลและตัวแปร** ข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ระดับการทำงานของตับ ระดับการทำงานของไต การใช้ยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นๆ การได้รับยาปฏิชีวนะ ผลการตรวจปัสสาวะและผลการเพาะเชื้อในปัสสาวะ อัตราการเกิด CA-UTI ระยะเวลาการเกิด CA-UTI และภาวะแทรกซ้อนจากการใส่สายสวนปัสสาวะ

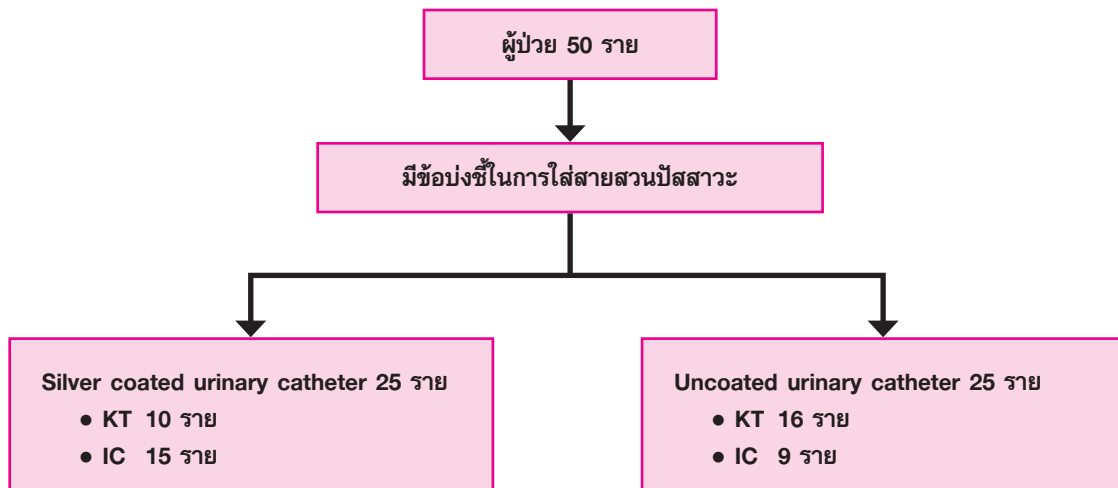
**การวิเคราะห์ทางสถิติ** ข้อมูลที่เป็น continuous data ที่มีการแจกแจงแบบปกติ (normal distribution) แสดงเป็น mean  $\pm$  SD แต่ถ้าข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ (non-normal distribution) แสดงเป็น median ข้อมูลที่เป็น categorical data แสดงเป็น number (n) และ percentage (%) อัตราการเกิด CA-UTI วิเคราะห์เป็น percentage การเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น continuous data

ที่มีการแจกแจงปกติใช้ independent sample t-test แต่ถ้าข้อมูลแจกแจงไม่ปกติใช้ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น category data ใช้ Chi-square test และ Fisher's exact test ระยะเวลาการเกิด CA-UTI แสดงเป็น Kaplan-Meier survival curve และทดสอบความแตกต่างโดย Log-rank test กำหนดค่า  $p < 0.05$  ถือว่าเป็นระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ใช้โปรแกรม SPSS version 16.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูล

### ผลการศึกษา

มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 50 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต 26 ราย ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะ

ชนิด silver coated urinary catheter 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.46 และเป็นผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ 24 ราย ได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.50 (รูปที่ 1) จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated และ uncoated urinary catheter พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter มีอายุเฉลี่ย  $56.12 \pm 18.34$  ปี สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter ที่มีอายุเฉลี่ย  $43.44 \pm 14.05$  ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ ) ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่นๆ ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)



รูปที่ 1 การคัดเลือก, การแบ่งกลุ่ม และการติดตามการวิจัย

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

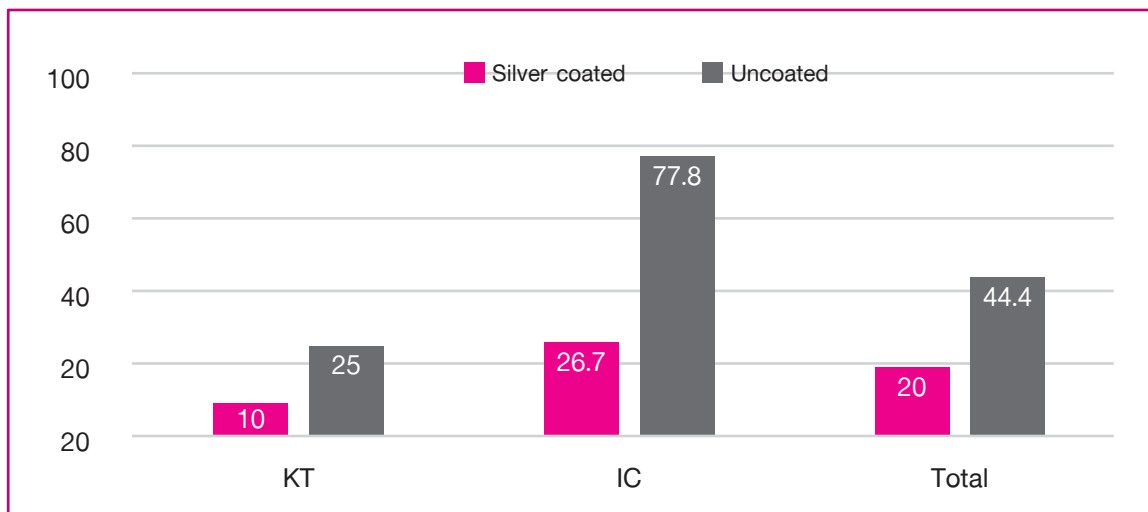
Baseline characteristics	Silver coated catheter (n=25)	Uncoated catheter (n=25)	p-value
Age, years	$56.12 \pm 18.34$	$43.44 \pm 14.05$	<0.01
Female, (n, %)	13 (52.00)	15 (60.00)	0.57
KT, (n, %)	10 (40.00)	16 (64.00)	0.09
Steroid use, (n, %)	12 (48.00)	17 (68.00)	0.15
DM, (n, %)	8 (32.00)	6 (24.00)	0.53
Cirrhosis, (n, %)	1 (4.00)	0 (0.00)	1.00
Malignancy, (n, %)	5 (20.00)	3 (12.00)	0.71
CKD stage 4-5, (n, %)	16 (64.00)	21 (84.00)	0.11

เมื่อติดตามผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มหลังจากคาสายสวนปัสสาวะเป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าเกิด CA-UTI ทั้งหมด 16 รายคิดเป็นร้อยละ 32.00 พบเชื้อ E.coli ร้อยละ 50.00, P.aeruginosa ร้อยละ 18.80, Enterococcus ร้อยละ 18.80, K. pneumoniae ร้อยละ 6.30 และ C. koseri ร้อยละ 6.30 อัตราการเกิด CA-UTI ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter เท่ากับร้อยละ 20.00 ส่วนอัตราการเกิด CA-UTI ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter เท่ากับร้อยละ 44.44 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.07$ ) หากพิจารณาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีคู่มกันต่ำพบว่าอัตราการเกิด CA-UTI ในกลุ่มผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter เท่ากับร้อยละ 26.70 น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter ที่เกิด CA-UTI ร้อยละ 77.80 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.03$ ) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่คาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary

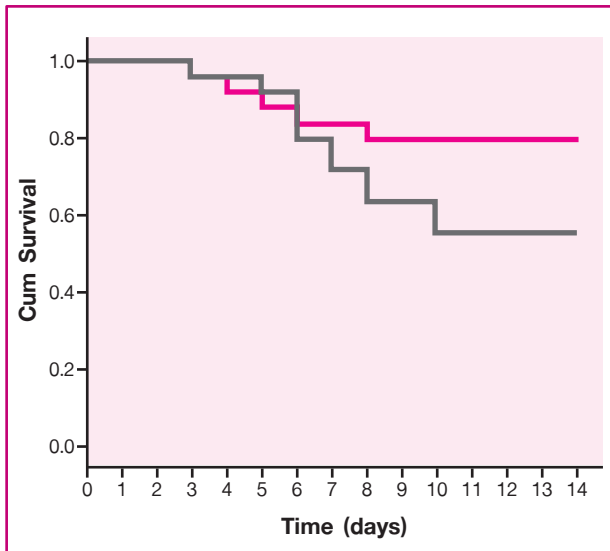
catheter มีอัตราการเกิด CA-UTI เท่ากับร้อยละ 10.00 ผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter เกิด CA-UTI ร้อยละ 25.00 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.62$ ) (ตารางที่ 2 และ รูปที่ 2) ระยะเวลาการเกิด CA-UTI ของผู้ป่วยที่ได้รับสายสวนทั้ง 2 ชนิดก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p=0.10$  (รูปที่ 3) กลุ่มผู้ป่วยที่มีคู่มกันต่ำที่คาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated จะมีโอกาสเกิด CA-UTI มากที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่คาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter ( $p<0.01$ ) หรือชนิด uncoated urinary catheter ( $p<0.01$ ) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีคู่มกันต่ำที่คาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated ( $p=0.04$ ) โดยที่อัตราการเกิด CA-UTI ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter หรือ uncoated urinary catheter และกลุ่มผู้ป่วยที่มีคู่มกันต่ำที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 4)

ตารางที่ 2 อัตราการเกิด CA-UTI ระยะเวลาการเกิด CA-UTI และผลข้างเคียงจากการใส่สายสวนปัสสาวะ

Results	Silver coated catheter (n=25)	Uncoated catheter (n=25)	p-value
CA-UTI, (n, %)	5 (20.00)	11 (44.44)	0.07
• KT, (n, %)	1 (10.00)	4 (25.00)	0.62
• IC, (n, %)	4 (26.7)	7 (77.80)	0.03
Onset of CA-UTI, days	5.20 ± 1.92	6.91 ± 2.07	0.14
Duration of catheter, days	7.56 ± 2.99	8.28 ± 3.26	0.42
Concomitant antibiotics use, (n, %)	21(84.00)	21(84.00)	1.00
Adverse events, (n, %)	4 (16.00)	0 (0.00)	0.11



รูปที่ 2 การเปรียบเทียบอัตราการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ใส่สายสวนปัสสาวะชนิด silver coated และชนิด uncoated urinary catheter ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยที่มีคู่มกันต่ำ



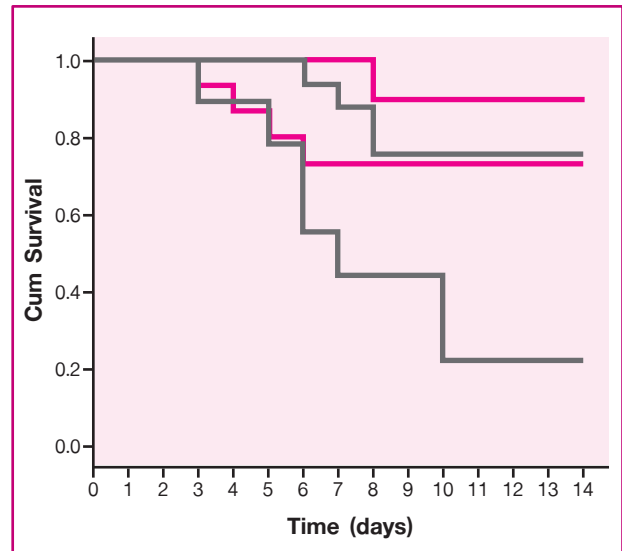
**รูปที่ 3** แสดงระยะเวลาการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated และชนิด uncoated urinary catheter ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

ระยะเวลาการคาสายสวนปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter และชนิด uncoated urinary catheter เฉลี่ยเท่ากับ  $7.56 \pm 2.99$  วัน และ  $8.28 \pm 3.26$  วัน ตามลำดับซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.42$ ) อัตราการได้รับยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated และ uncoated urinary catheter เท่ากับร้อยละ 26 เท่ากัน

ผลข้างเคียงจากการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter พบ 4 รายคิดเป็นร้อยละ 16.00 เป็นอาการเจ็บเล็กน้อยบริเวณที่คาสายสวนปัสสาวะ โดยมีอาการเพียง 1-2 วันหลังคาสายสวนปัสสาวะ ไม่พบผลข้างเคียงจากการคาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter ถึงอย่างไรก็ตามอัตราการเกิดผลข้างเคียงของสายสวนปัสสาวะทั้ง 2 ชนิดก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.11$ )

### การวิเคราะห์ผลการศึกษา

มีการศึกษาเปรียบเทียบการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated และ uncoated urinary catheter ผลการศึกษาที่มีความแตกต่างกันทั้งการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter สามารถลดการเกิด CA-UTI ได้<sup>4,5</sup> และไม่สามารถลดการเกิด CA-UTI ได้<sup>2, 8</sup> การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่เปรียบเทียบการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated และ uncoated urinary catheter จากการศึกษาพบว่าอัตราการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter นั้นมีแนวโน้มที่จะเกิดน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter



**รูปที่ 4** แสดงระยะเวลาการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated และชนิด uncoated urinary catheter เมื่อแยกผู้ป่วยเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

มีอัตราการเกิด CA-UTI น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่พบว่าการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated หรือ uncoated urinary catheter ก็มีอัตราการเกิด CA-UTI ไม่แตกต่างกัน อาจเป็นเพราะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตได้รับมาตรการในการป้องกันการติดเชื้อที่ดียิ่งแล้ว ไม่ว่าจะเป็นการให้ผู้ป่วยพักในห้องแยกหลังจากการผ่าตัด การล้างมือ การใส่หมวก การสวมหน้ากากอนามัย หรือการใส่ชุดคลุมของบุคลากรทางการแพทย์ที่จะเข้าตรวจรักษาผู้ป่วยทุกครั้ง ทำให้โอกาสเกิดการติดเชื้อน้อยมากอยู่แล้ว ดังนั้นการใช้สายสวนปัสสาวะชนิดใดก็ทำให้มีอัตราการเกิด CA-UTI ที่ไม่แตกต่างกัน ต่างจากกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำที่พักรักษาในหอผู้ป่วยสามัญที่ได้รับมาตรการในการป้องกันการติดเชื้อน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ทำให้มีโอกาสเกิดการติดเชื้อมากกว่า การเพิ่มมาตรการในการป้องกันการเกิด CA-UTI โดยการใส่สายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter จึงสามารถลดการเกิด CA-UTI ลงได้

ผู้ป่วยสูงอายุจะมีความเสี่ยงของการเกิด CA-UTI เพิ่มขึ้นทั้งในกลุ่มผู้ป่วยทั่วไป<sup>2</sup> และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต<sup>14</sup> ผลจากการศึกษานี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter มีอายุเฉลี่ยที่มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter แต่อัตราการเกิด CA-UTI ของผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะทั้ง 2 ชนิดไม่มีความแตกต่างกัน นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter มีอัตราการเกิด CA-UTI น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter ซึ่งอาจเป็นผลจากการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter ที่ลดอัตราการเกิด CA-UTI ถึงแม้ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงในการเกิด CA-UTI มากกว่าในกลุ่มผู้สูงอายุก็ตาม

Riley DK. และคณะได้ทำการศึกษาอัตราการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated และ uncoated urinary catheter พบว่าการเกิด CA-UTI ไม่มีความแตกต่างกัน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated พบเชื้อ staphylococcus ในปัสสาวะได้บ่อยกว่า<sup>2</sup> แตกต่างจากผลการศึกษาในครั้งนี้ที่ไม่พบการติดเชื้อ staphylococcus เลย การติดเชื้อเกิดจาก gram negative bacteria เป็นหลักคือ E.coli ร้อยละ 50.00, P. aeruginosa ร้อยละ 18.80, K. pneumoniae ร้อยละ 6.30, C. koseri ร้อยละ 6.30 ส่วนการติดเชื้อ gram positive bacteria คือ Enterococci พบเพียงร้อยละ 18.80 เท่านั้น อาจเป็นเพราะการผ่าตัดปลูกถ่ายไตมีการให้ยา cefazolin ในการป้องกันการติดเชื้อก่อนการผ่าตัดทุกรายหากไม่มีข้อห้ามในการให้ยา เนื่องจากยามีผลในการฆ่าเชื้อ staphylococcus และเชื้อ gram positive bacteria ชนิดอื่นๆ จึงอาจเป็นสาเหตุทำให้พบการเกิด CA-UTI จากเชื้อ gram positive bacteria น้อยในการศึกษาครั้งนี้

การศึกษาของ Riley DK. และคณะพบว่าอัตราการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter ทำให้มีปัสสาวะสีเข้มขึ้นร้อยละ 10.00 และมีผู้ป่วยบางส่วนที่เกิดการระคายเคืองจากสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter<sup>2</sup> แต่ผลการศึกษาในครั้งนี้ไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่มีปัสสาวะสีเข้มขึ้นหรือเกิดการระคายเคืองจากการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter แต่พบว่าผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter มีอาการเจ็บเล็กน้อยบริเวณที่คาสายสวนปัสสาวะ 4 รายเท่ากับร้อยละ 16.00 โดยที่ไม่พบอาการเจ็บบริเวณที่คาสายสวนปัสสาวะในผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter แต่ก็ไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter มีความแข็งแรงมากกว่าสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter

เนื่องจากสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter มีราคาสูงกว่าสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter จึงได้มีการศึกษาถึงความคุ้มค่าของการใช้ silver coated urinary catheter เมื่อเปรียบเทียบกับ uncoated urinary catheter พบว่าการใช้สายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter สามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลลงได้เมื่อเทียบกับการใช้สายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter<sup>5, 15, 16</sup> ถึงอย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาถึงความคุ้มค่าของการใช้สายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter เมื่อเปรียบเทียบกับสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter ซึ่งยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทยมาก่อน จึงต้องมีการศึกษาถึงความคุ้มค่าของการนำสายสวนชนิด silver coated urinary catheter ในเวชปฏิบัติต่อไป

ถึงอย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ non-randomized control trial และมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวนน้อยอาจทำให้ผลการศึกษาไม่แน่นอน ดังนั้นการทำการศึกษาเพิ่มเติมแบบ randomized control trial ในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้นจะทำให้ได้ข้อมูลที่แน่นอนมากขึ้น

## สรุปงานการศึกษา

สายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter มีแนวโน้มที่จะลดการเกิด CA-UTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำเมื่อเทียบกับสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter โดยลดอัตราการเกิด CA-UTI อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ ไม่มีความแตกต่างของระยะเวลาการเกิด CA-UTI ในสายสวนปัสสาวะทั้ง 2 ชนิด และการคาสายสวนปัสสาวะชนิด silver coated urinary catheter มีแนวโน้มที่จะเกิดอาการเจ็บมากกว่าสายสวนปัสสาวะชนิด uncoated urinary catheter แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## เอกสารอ้างอิง

- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625-63.
- Riley DK, Classen DC, Stevens LE, Burke JP. A large randomized clinical trial of a silver-impregnated urinary catheter: Lack of efficacy and staphylococcal superinfection. *Am J Med.*1995;98(4):349-56.
- Saint S, Lipsky BA. Preventing catheter-related bacteriuria: Should we? can we? how? *Arch Intern Med.*1999;159(8):800-8.
- Saint S, Elmore JG, Sullivan SD, Emerson SS, Koepsell TD. The efficacy of silver alloy-coated urinary catheters in preventing urinary tract infection: a meta-analysis. *Am J Med.* 1998;105(3):236-41.
- Karchmer TB, Giannetta ET, Muto CA, Strain BA, Farr BM. A randomized crossover study of silver-coated urinary catheters in hospitalized patients. *Arch Intern Med.*2000;160(21):3294-8.
- Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med.* 1991;91(3b):65s-71s.
- Johnson JR, Roberts PL, Olsen RJ, Moyer KA, Stamm WE. Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection with a Silver Oxide-Coated Urinary Catheter: Clinical and Microbiologic Correlates. *J Infect Dis.*1990;162(5):1145-50.
- Lam Thomas BL, Omar Muhammad I, Fisher E, Gillies K, MacLennan S. Types of indwelling urethral catheters for short-term catheterisation in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev*[internet].2014[cited 2014Dec 29]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004013.pub4/abstract>.
- Saemann M, Horl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:58-65.
- Yacoub R, Akl NK. Urinary Tract Infections and Asymptomatic Bacteriuria in Renal Transplant Recipients. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(4):383-9.
- Franci G, Falanga A, Galdiero S, Palomba L, Rai M, Morelli G, et al. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents. *Molecules.* 2015;20(5):8856-74.

12. Selvin S. *Statistical Analysis of Epidemiologic Data*. Oxford University 1991.
13. Parapiboon W, Ingsathit A, Jirasiritham S, Sumethkul V. High incidence of bacteriuria in early post-kidney transplantation; results from a randomized controlled study. *Transplant Proc*. 2012;44(3):734-6.
14. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*.2012;14(6):595-603.
15. Lai KK, Fontecchio SA. Use of silver-hydrogel urinary catheters on the incidence of catheter-associated urinary tract infections in hospitalized patients. *Am J Infect control*. 2002;30(4):221-5.
16. Rupp ME, Fitzgerald T, Marion N, Helget V, Puumala S, Anderson JR, et al. Effect of silver-coated urinary catheters: Efficacy, cost-effectiveness, and antimicrobial resistance. *Am J Infect Control*.2004;32(8):445-50.

# Efficacy of silver coated urinary catheter to prevent catheter associated urinary tract infection in kidney transplant recipients and immunocompromised patients

Wirat Onsee, Sakarn Bunnag

*Rajavithi hospital, Bangkok, Thailand.*

---

## Abstract

**Background:** Catheter associated urinary tract infection (CA-UTI) is a major cause of morbidity and mortality in kidney transplant (KT) and immunocompromised (IC) patients. The efficacy of silver coated urinary catheter to prevent CA-UTI remains unclear.

**Methods:** Fifty KT and IC patients were assigned to retain silver coated or uncoated urinary catheter. Urinalysis and urine culture were collected every 3 days until urinary catheter was removed or 14 days after retained. The primary outcome was CA-UTI rate in silver coated compared with uncoated urinary catheter in KT and IC patients. The secondary outcome were time to onset of CA-UTI and adverse event of urinary catheter.

**Results:** The CA-UTI rate was not different in silver coated and uncoated urinary catheter group (20.00% vs. 44.44%;  $p=0.07$ ). Silver coated urinary catheter significantly reduced CA-UTI rate in IC group (26.70% vs. 77.80%;  $p=0.03$ ) but similar CA-UTI rate in KT group (10.00% vs. 25.00%;  $p=0.62$ ). No difference of time to onset CA-UTI between silver coated and uncoated urinary catheter ( $p=0.10$ ). Minor adverse event was slightly higher in silver coated urinary catheter, reported as mild urethral pain, but was not statistically significant.

**Conclusions:** Silver coated urinary catheter significant reduced the rate of CA-UTI in IC patients but no difference in KT patients. Time to onset of CA-UTI was similar in silver and uncoated urinary catheter group. Silver coated urinary catheter related urethral pain was slightly higher than uncoated urinary catheter.

---



**บทสัมภาษณ์**

**อาจารย์บุญธรรม จิระจันทร์**

งานโรคไต โรงพยาบาลราชวิถี

สัมภาษณ์โดย แพทย์หญิงสุทธฤทัย เลขยานนท์  
แพทย์หญิงวรางคณา พิษขัยวงศ์

**ช่วงชีวิตตอนเรียนหนังสือและเริ่มทำงาน**

สมัยเรียนมัธยมปลาย อาจารย์เรียนอยู่โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา อยู่ตึก 3 ห้องคิง ตอนนั้นมีห้องคิง 2 ห้อง อาจารย์เข้าจุฬาปี 2519 จบปี 2525 ได้ไปประกอบโรคศิลป์ตอนปี 2526 เสร็จแล้วไปใช้ทุน เป็นอินเทิร์น 1 ปี ที่โรงพยาบาลวชิระ จากนั้นจับฉลากไปใช้ทุนต่อ ที่โรงพยาบาลสารคาม เมืองครุ เมืองการศึกษา ทำงานเป็น Medicine อยู่ 2 ปี จากนั้นลาออกฟรีเทรนนิ่ง ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตอนนั้นมีเรียนร่วมกับโรงพยาบาลราชวิถี เปิดเป็นรุ่นที่หนึ่ง ทำให้ อาจารย์ได้มาบรรจุที่ราชวิถี พอใกล้จะจบก็ต้องหาที่ทำงาน ตอนนั้น ประมาณปี 2530 อาจารย์ก็หาตำแหน่งทำงานเพราะเป็นฟรีเทรนนิ่ง อาจารย์ประเสริฐ ธนกิจจารุ ให้ความช่วยเหลือ บังเอิญพบอาจารย์ ประเสริฐราวดีอยู่ อาจารย์ถามผมว่ามาทำไร ผมบอกมาสมัครงาน อาจารย์ประเสริฐถามว่าอยากอยู่หน่วยอะไร ผมบอกหน่วยอะไรก็ได้ ที่ไม่ใช่ hemato กับ neuro สมัยก่อนนี้ไม่มีการเรียนต่อยอด Med คือ เรียนจบอยากจะทำไรก็ให้อยู่ฟิซไปเลย อาจารย์ประเสริฐ บอกว่า มีแต่ nephro เอาไหม ผมบอกได้ครับ อาจารย์ประเสริฐบอกแน่ใจนะ แล้วก็พาลงไปหาอาจารย์ยงยุทธ ซึ่งเป็นหัวหน้างานโรคไต ขณะนั้น อาจารย์ยงยุทธตกลงรับ และกรุณาทำเรื่องบรรจุให้ผมก่อน ช่วยดึงตำแหน่งมาให้เลยโชคดีได้บรรจุราชการก่อนเรียนจบ 6 เดือน พอทำงานได้สัก 2 - 3 ปี ก็มีการสอบบอร์ดโรคไต ตอนแรกไม่มีการสอบ MCQ มีแค่สอบ MEQ แล้วก็ long case

แล้วก็พาลงไปหาอาจารย์ยงยุทธ ซึ่งเป็นหัวหน้างานโรคไต ขณะนั้น อาจารย์ยงยุทธตกลงรับ และกรุณาทำเรื่องบรรจุให้ผมก่อน ช่วยดึงตำแหน่งมาให้เลยโชคดีได้บรรจุราชการก่อนเรียนจบ 6 เดือน พอทำงานได้สัก 2 - 3 ปี ก็มีการสอบบอร์ดโรคไต ตอนแรกไม่มีการสอบ MCQ มีแค่สอบ MEQ แล้วก็ long case

**ชีวิตครอบครัวของอาจารย์เป็นอย่างไรบ้าง**

อาจารย์มักใช้เวลาอยู่กับครอบครัว พอทำงานเสร็จเรียบร้อย อาจารย์ก็กลับบ้าน อาจารย์แต่งงานตอนปี 2530 ตอนแรกจะมีลูกคนเดียว แต่ภรรยาคลอดลูกจะเหงาและอยากได้ลูกสาว แต่ก็ได้ลูกชายอีก ต่อมาก็มีคนมาทักว่าท้องต่อไปได้แน่ ๆ เลยได้ลูกสาว ก็เลยกลายเป็น 3 คน ตอนนี้มีลูกคนโต เรียนจบแพทย์พระมงกุฎเกล้า คนที่ 2 เรียนแพทย์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 6 คนที่ 3 เรียนแพทย์โรงพยาบาลศิริราช ปี 4 คนโตเรียนทาง emergency medicine ขณะนี้ทำงานอยู่โรงพยาบาลค่ายสุรนารี จังหวัด นครราชสีมา ไปเป็นทหาร ดิถยศร่อยเอก

**ช่วงชีวิตตอนเรียนหนังสือและเริ่มทำงาน**

สมัยเรียนมัธยมปลาย อาจารย์เรียนอยู่โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา อยู่ตึก 3 ห้องคิง ตอนนั้นมีห้องคิง 2 ห้อง อาจารย์เข้าจุฬาปี 2519 จบปี 2525 ได้ไปประกอบโรคศิลป์ตอนปี 2526 เสร็จแล้วไปใช้ทุน เป็นอินเทิร์น 1 ปี ที่โรงพยาบาลวชิระ จากนั้นจับฉลากไปใช้ทุนต่อ ที่โรงพยาบาลสารคาม เมืองครุ เมืองการศึกษา ทำงานเป็น Medicine อยู่ 2 ปี จากนั้นลาออกฟรีเทรนนิ่ง ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตอนนั้นมีเรียนร่วมกับโรงพยาบาลราชวิถี เปิดเป็นรุ่นที่หนึ่ง ทำให้ อาจารย์ได้มาบรรจุที่ราชวิถี พอใกล้จะจบก็ต้องหาที่ทำงาน ตอนนั้น ประมาณปี 2530 อาจารย์ก็หาตำแหน่งทำงานเพราะเป็นฟรีเทรนนิ่ง อาจารย์ประเสริฐ ธนกิจจารุ ให้ความช่วยเหลือ บังเอิญพบอาจารย์ ประเสริฐราวดีอยู่ อาจารย์ถามผมว่ามาทำไร ผมบอกมาสมัครงาน อาจารย์ประเสริฐถามว่าอยากอยู่หน่วยอะไร ผมบอกหน่วยอะไรก็ได้ ที่ไม่ใช่ hemato กับ neuro สมัยก่อนนี้ไม่มีการเรียนต่อยอด Med คือ เรียนจบอยากจะทำไรก็ให้อยู่ฟิซไปเลย อาจารย์ประเสริฐ บอกว่า มีแต่ nephro เอาไหม ผมบอกได้ครับ อาจารย์ประเสริฐบอกแน่ใจนะ แล้วก็พาลงไปหาอาจารย์ยงยุทธ ซึ่งเป็นหัวหน้างานโรคไต ขณะนั้น อาจารย์ยงยุทธตกลงรับ และกรุณาทำเรื่องบรรจุให้ผมก่อน ช่วยดึงตำแหน่งมาให้เลยโชคดีได้บรรจุราชการก่อนเรียนจบ 6 เดือน พอทำงานได้สัก 2 - 3 ปี ก็มีการสอบบอร์ดโรคไต ตอนแรกไม่มีการสอบ MCQ มีแค่สอบ MEQ แล้วก็ long case



### ชีวิตครอบครัวของอาจารย์เป็นอย่างไรบ้าง

อาจารย์มักใช้เวลาอยู่กับครอบครัว พอทำงานเสร็จเรียบร้อย อาจารย์ก็กลับบ้าน อาจารย์แต่งงานตอนปี 2530 ตอนแรกจะมีลูกคนเดียว แต่ภรรยาคลอดลูกจะเหงาและอยากได้ลูกสาว แต่ก็ได้ลูกชายอีก ต่อมาก็มีคนมาทักว่าท้องต่อไปได้แน่ ๆ เลยได้ลูกสาว ก็เลยกลายเป็น 3 คน ตอนนี้มีลูกคนโต เรียนจบแพทย์พระมงกุฎเกล้า คนที่ 2 เรียนแพทย์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 6 คนที่ 3 เรียนแพทย์โรงพยาบาลศิริราช ปี 4 คนโตเรียนทาง emergency medicine ขณะนี้ทำงานอยู่โรงพยาบาลค่ายสุรนารี จังหวัด นครราชสีมา ไปเป็นทหาร ดิยศรัยเอก

### อาจารย์มีหลักการการทำงานหรือการใช้ชีวิตอย่างไรบ้าง

**หลักการการทำงาน** ผมใช้ชีวิตธรรมดา เคยตั้งใจว่าตอนเป็นแพทย์ว่าจะเป็นแพทย์ที่ดีดูแลผู้ป่วยคนจน ผมเรียนมาทำโน่นทำนี่กับผู้ป่วยสามัญทั่วไป ทำผิดบ้างถูกบ้าง เจ็บบ้าง ผมตั้งใจว่าเมื่อผมเรียนจบผมจะรับราชการอยู่ตลอด ใช้เวลาส่วนใหญ่ดูแลคนไข้สามัญทั่วไป ผมก็สอนลูกเสมอว่า เป็นหมอ อย่าลืกแต่ว่าเป็นหมอ ให้มีความเป็นคนอยู่ด้วย พอกลับบ้านผมไม่ค่อยพูดเรื่องในโรงพยาบาลหรือเรื่องคนไข้ ภรรยาผมเป็นแม่บ้านดูแลบ้านและลูก ๆ พาไปว่ายน้ำ เล่นเปียโน วาดรูป และการเรียนที่โรงเรียน และเรียนพิเศษ

ผมไม่ได้บังคับลูก ๆ ว่าต้องเรียนแพทย์ แต่เวลาเขาสอบได้ผมก็ดีใจ ดีใจคือเขาได้เรียนอย่างที่เค้าเลือกและอยากจะเรียน ยังไงเรียนแพทย์ก็รู้จักเสียสละให้คนอื่น เพราะวิชาชีพนี้สอนให้คนเสียสละดีใจที่เขาคิดเองที่อยากเสียสละเพื่อคนอื่น

ผมไม่ค่อยถนัดงานบริหาร เพราะมันต้องใช้ทั้งพระเดชพระคุณ เมื่อต้องใช้พระเดชลงโทษ ก็ทำให้เกิดความเสียใจ ผิดหวังกับผู้อื่น

### ขอความกรุณาอาจารย์เล่าเรื่องที่ได้ไปดูแลท่านหลวงพ่อกว

เดิมผมไม่ได้เป็นลูกศิษย์ท่านหรือ ท่านมีลูกศิษย์หลายคน ที่โรงพยาบาลราชวิถี วันหนึ่งมีลูกศิษย์ท่านพาผมไปกราบท่านที่วัดประทุม หลวงพ่อเป็นโรคไตตอนนั้น ครีเอทีนิน ประมาณสัก 2 แต่เดิมท่านวินิจฉัยเป็น IgAN ผมก็คุยและแนะนำเกี่ยวกับโรคไตของท่าน หลังจากนั้นผมก็ได้พบท่านจนท่านมีภาวะไตวายระยะสุดท้าย ตอนนั้นจำได้ว่าเป็นช่วงสงกรานต์ผมไปเที่ยววัดไผ่โรงวัว มีคนโทรบอกว่า ท่านรักษาตัวที่โรงพยาบาลสมิติเวช ลูกศิษย์พาเข้าสมิติเวชไปล้างไต จากนั้นท่านก็ให้ลูกศิษย์โทรไปที่บ้าน เลยรู้ว่าหลวงพ่อกวท่านรักษาตัวอยู่ที่โรงพยาบาลสมิติเวช ลูกศิษย์บอกว่าหลวงพ่อกวอยากพบ ผมก็ขับรถไปโรงพยาบาลสมิติเวช พอไปคุยกับท่าน ท่านก็รู้เรื่องดี ท่านบอกท่านอยากมาล้างไตที่โรงพยาบาลราชวิถี ผมก็บอกว่า ผมยังไม่กล้ารับปากเพราะว่าตอนนั้นคิวพอกเลือดแน่นมาก ต้องเข้าคิวและก็ต้องเข้าที่ประชุม ต่อมาผู้อำนวยการโรงพยาบาลราชวิถีโทรหาผม บอกว่าอยากคุยเรื่องหลวงพ่อกวให้ท่านมารักษาที่โรงพยาบาลราชวิถี ท่านก็มาล้างไตที่ราชวิถี ลูกศิษย์ท่านก็ซื้อเครื่องพอกเลือดให้ หลังจากนั้นท่านก็ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจากพี่ชายของท่าน ที่โรงพยาบาลราชวิถี หลังผ่าตัดได้ใหม่ของท่านทำงานได้ดี ดูแลท่านตลอดจนท่านมรณภาพจากโรคเลือดคั่งในสมอง

## Interesting case

# A Thai man with dyspnoea and visual impairment

วรรณ เตียมตระการผล  
โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร

ชายไทยโสด อายุ 42 ปี อาชีพ รับจ้าง ภูมิลำเนา จังหวัดปราจีนบุรี

### อาการสำคัญ

เหนื่อยมากขึ้น 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล

### ประวัติปัจจุบัน

7 วันก่อน มีอาการตาเห็นภาพเป็นสีเหลือง

3 วันก่อน มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน รับประทานอาหารได้น้อย อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ถ่ายอุจจาระสีดำเหนียว ตามองเห็นลดลงทั้งสองข้าง

1 วัน มีอาการเหนื่อยมากขึ้น มารดาผู้ป่วยจึงพาไปโรงพยาบาลชุมชน ก่อนส่งมาโรงพยาบาลศูนย์ในวันเดียวกัน

### ประวัติอดีต

10 ปีก่อน ได้รับการผ่าตัดเนื่องจากลำไส้อุดตัน, 2 ปีก่อน ได้รับการผ่าตัดนิ่วที่ไตข้างขวา

### ประวัติส่วนตัว

ปฏิเสธประวัติโรคประจำตัว ยาประจำ สารเสพติด สุรา แต่สูบบุหรี่วันละ 10-15 มวนต่อวัน

### ตรวจร่างกายแรกเริ่ม

**Vital signs:** BT 37.8 °C PR 72/min RR 24/min  
BP 154/99 mmHg

**General appearance:** A Thai middle-aged male, distress and confused with Kussmaul's respiration

**Skin:** no rash or petichiae, no tattoo or needle marks, no livido reticularis  
no splinter hemorrhage

**HEENT:** no pale conjunctiva, anicteric sclera,  
no thyroid gland enlargement, no cervical lymph node enlargement

**Chest:** no spider nevi, rib retraction, lungs : equal breath sounds

**CVS:** normal S1 S2, no murmur

**Abdomen:** soft, not tender,liver and spleen

cannot be palpated, no mass, no ascites

### Extremities:

no edema, no deformity

### Nervous system:

pupils 3mm. equally react to light both eyes, muscle power grade 5 all, DTR 1+ all, no stiff neck

### Visual acuity:

finger count both eyes

### ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

#### CBC:

Hb 13 g/dL, Hct 40%, MCV 102 fl, RDW 15.7%, WBC 9,200 /mm<sup>3</sup> (N91, L9 %), Platelet 37,000 / mm<sup>3</sup>

#### Serum electrolytes:

Na 135, K 3.8, Cl 102 ,HCO<sub>3</sub> <5 mmol/L, Ca 8.2 mg/dL, PO4 3.2 mg/dL, Mg 2.23 mg/dL

#### Blood chemistry:

BUN 11 mg/dL, Cr 0.77 mg/dL, sugar 114 mg/dL, lactate 1.7 mmol/L  
AST 19 u/L, ALT 16 u/L, ALP103 u/L, TB 0.7 mg/dL, DB 0.32 mg/dL, alb 4.7g/dL,

#### Serum osmolarity:

264 mOsm/kg, .

#### ABG room air:

pH 7.15, pCO<sub>2</sub> 13.5, pO<sub>2</sub> 48 mmHg

**ABG (ขณะใช้เครื่องช่วยหายใจ FiO<sub>2</sub> 0.4):** pH 7.32, pCO<sub>2</sub> 13.2, pO<sub>2</sub> 155 mmHg (หลังผู้ป่วยได้รับ 7.5% NaHCO<sub>3</sub> 100 mL IV push และ 100 mL drip ในสองชั่วโมง)

#### Urine analysis:

pH 5.5, sp.gr >1.030, alb 3+, glucose negative, ketone negative, blood 3+, red blood cells 50-100 /hpf, white blood cells 0/hpf, squamous cells 0/hpf, no oxalate crystal (retained Foley's catheter)

#### Serology:

Anti-HIV negative, HBs Ag negative, Anti-HCV negative

#### Chest X-ray:

Normal cardiothoracic ratio, no pulmonary infiltration/congestion

### กรณีศึกษา

หลังจากที่ห้องฉุกเฉิน 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 1 ครั้ง อาการเหนื่อยดีขึ้น ภาวะเลือดเป็นกรดดีขึ้น สามารถเอาท่อช่วยหายใจออกได้ในวันเดียวกัน การมองเห็นดีขึ้น และสามารถเอาสายฟอกเลือดออกได้ในอีก 3 วันถัดมา

**Hemodialysis prescription:** duration 2 hours, blood flow rate 300mL/min, dialysate flow rate

500mL/min, no ultrafiltration, dialysate Na 138, K 3 Ca 2.5, HCO<sub>3</sub> 40 mmol/L, no heparin.

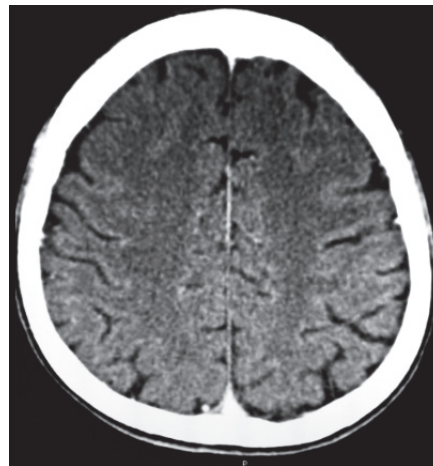
**CT brain with contrast (day 2):** multiple non-enhancing hypodensity lesion at both basal ganglia.

**MRI brain with Gadolinium(day 4):** bilateral putaminal and left caudate necrosis

Serum Electrolyte	Day 0 (1h)	Day 0 (9 hr)	Day1	Day 2	Day 3	Day 4
Na	135	141	141	140	140	141
K	3.8	2.8	2.2	2.5	2.7	4.2
Cl	102	96	104	105	104	103
HCO <sub>3</sub>	<5	37	27	25	32	30

ผู้ป่วยสามารถให้ประวัติด้วยตัวเองได้ในวันที่สองหลังรับการรักษาในโรงพยาบาล ว่า ตนเองรับจ้างนำทินเนอร์ (ยี่ห้อวิก) ไปขัดขวดพลาสติกเก่าในห้องปิดติดต่อกันเป็นเวลานาน 5 วันติดกัน

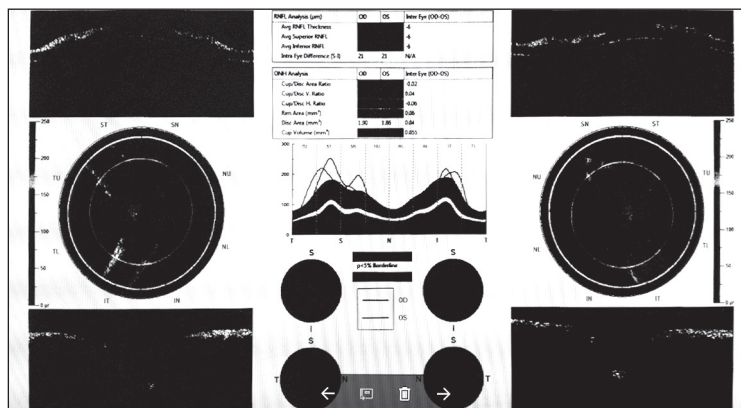
มีเวลาพักออกมารับประทานอาหารหรือทำกิจวัตรสามครั้งต่อวันเท่านั้น หลังทำงานได้สามวัน ตาเริ่มเห็นภาพเป็นสีเหลือง และวันที่ห้าผู้ป่วยต้องขอหยุดงานเนื่องจากตามัวมากจนแทบมองไม่เห็น



ภาพ CT brain with contrast ซ้ายมือ แสดง hypodensity lesion at bilateral putamen ขวามือ แสดงระดับของ occipital lobe ซึ่งไม่พบความผิดปกติใดๆ

ผู้ป่วยสามารถทรงตัวนั่งได้ในวันที่ 4 และกลับบ้านได้จากนั้น 3 สัปดาห์ หลังออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยมาติดตามอาการ พบว่าสามารถเดินได้ปกติ แต่สายตามองไม่เห็น ทำกิจวัตรประจำวัน

ได้บ้าง ผลการตรวจเลือดพบว่าค่า serum HCO<sub>3</sub> ปกติ แต่ยังมี thrombocytopenia อยู่ ตรวจ visual acuity ได้ผล RE 1/60,1/60 LE 1/60,1/60 normal fundi, CD 0.3 both, sharp disc



ภาพ retinogram ของผู้ป่วย ไม่พบความผิดปกติของ fundus ทั้งสองข้าง

## บทเรียนจากกรณีศึกษา

1. Classic case ของ methanol intoxication ผู้ป่วยมักมีประวัติดื่มสุราปลอมหรือสุราเถื่อนที่กลั่นต้มเอง โดย route of administration เกิดจากการดื่มกิน เกือบร้อยละ 99 แต่มีรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย พบว่าพิษอาจเกิดจากการสัมผัสหรือสูดดมได้ ดังเช่นในผู้ป่วยรายนี้

2. Serum osmolal gap ปกติ ไม่สามารถตัดภาวะ wide gap metabolic acidosis จาก toxic alcohol metabolites ออกได้

ในทางคลินิก sSerum osmolal gap จะใช้เพื่อประเมิน exogenous low molecular weight substances ในร่างกาย ได้แก่ สาร ethanol, methanol, isopropanol, ethyl ether, acetone, trichloroethane และ paraldehyde

สูตรคำนวณ osmolality (calculated)

$$= 1.86 \text{ Na} + \text{glucose}/18 + \text{BUN}/2.8$$

โดยที่ 1.86 = osmotic coefficient of sodium chloride

Na = mmol/L of measured sodium

Glucose = mg/dL of measured glucose

BUN = mg/dL of measured blood urea nitrogen

18 = molecular weight of glucose and conversion from deciliter to liter

2.8 = molecular weight of BUN and conversion from deciliter to liter

ผู้ป่วยรายนี้คำนวณ serum osmolal gap = 264-260.47 = 2.64 mosm/kg แต่ถ้าเราใช้ค่า 2 แทน 1.86 จะได้ค่า serum osmolal gap เป็นลบ

Serum osmolal gap บ่งบอกปริมาณของ uncharged molecules หรือ parents ของ toxic alcohol metabolites สำหรับ toxic acid metabolites ของ methanol (formate) หรือของ ethylene glycol (glycolate, glyoxylate และ oxalate) ที่ pH ร่างกายมนุษย์จะมีประจุลบ ซึ่งจะจับกับ Na ทำให้ตัวมันเองสูญเสียคุณสมบัติในการสร้าง osmolal gap ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีอาการมากหรือในกรณีสัมผัสมานาน จึงสามารถพบ sSerum osmolal gap เป็นปกติได้ เนื่องจาก parents ของ toxic alcohol metabolites ได้กลายเป็น toxic acid metabolites ไปหมดแล้ว

ในกรณีของการดื่มสุราเถื่อน เนื่องจาก methanol ถูกดูดซึมได้เร็วมาก ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะเลือดเป็นกรดเร็ว มีโอกาสตรวจพบ sSerum osmolal gap กว้างทันที แต่ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางตาแล้ว (late) มีโอกาสน้อยที่จะตรวจพบ sSerum osmolal gap กว้าง

นอกจากนี้ ยังพบว่า sSerum osmolal gap ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก ethylene glycol ไม่กว้างอย่างในทฤษฎี เชื่อว่าเป็นผลเนื่องจาก ระดับ serum lethal dose ของ ethylene glycol ต่ำ (21 mg% หรือ 3.5 mosm)

สำหรับกรณีนี้ที่ตรวจพบค่า sSerum osmolal gap กว้างขณะที่ผู้ป่วยเกิดอาการทางระบบประสาทจาก methanol บ่งบอกว่าเกิดจากการสัมผัสสารพิษมานานแล้ว ถ้าผู้ป่วยหยุดสัมผัสสารเหล่านั้น มาสักระยะ สามารถอนุมานว่า route ของการรับสารพิษน่าจะมาจากการสัมผัสทางผิวหนัง เนื่องจากมีการดูดซึมเข้ากระแสเลือดช้า

จึงทำให้ยังพบ parent metabolites ได้ในขณะที่ผู้ป่วยมีอาการชัดเจนแล้ว

3. อาการตาบอดจาก methanol มีลักษณะคล้ายพิษจาก ethambutol คือ ตามองเห็นสีแปลกๆ (discoloration vision) นำมาก่อนความผิดปกติในการมองเห็น พบได้ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่มีอาการพิษจาก methanol ทั้งนี้เชื่อว่าเป็นผลจาก mitochondrial dysfunction ของเซลล์จอประสาทตา

4. การวินิจฉัย methanol toxicity อาจไม่จำเป็นต้องอาศัยระดับ serum methanol

ผู้ป่วยรายนี้ ไม่ได้ทำการตรวจ serum methanol แต่สามารถให้การวินิจฉัย methanol intoxication ได้ เนื่องจากอาการตาบอดเกิดขึ้นอย่างฉับพลันและพร้อมกันทั้งสองข้าง ภาวะเลือดเป็นกรดชนิด wide gap และตรวจพบ bilateral putaminal necrosis ลักษณะดังกล่าวเป็นลักษณะพิษเฉพาะของ methanol เท่านั้น และไม่มีรายงานว่าเกิดจากสารพิษอื่น

การยืนยันภาวะพิษจาก methanol สามารถทำได้โดยส่ง serum methanol ค่าที่ได้ควรมากกว่า 20 mg/dL (ในช่วงแรก แต่ในช่วงหลังจาก 2 - 3 ชั่วโมง ค่า serum methanol level อาจลดลงต่ำลงได้) หรือส่ง serum formate (ช่วยวินิจฉัย และบอกความรุนแรงได้ แต่อาจจะมีที่ส่งตรวจได้ไม่มากนัก) สำหรับในต่างจังหวัด การเก็บ specimen เพื่อส่งตรวจสารเหล่านี้ ควรเก็บให้ถูกวิธี เพื่อไม่ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงผลผิดพลาด

การเก็บ serum methanol นั้นใช้ whole blood อย่างน้อย 1-2 มิลลิลิตร ใช้ sodium fluoride (NaF) เป็นสารกันเลือดแข็ง (อาจใช้ EDTA แทนได้) ในการเจาะเลือดควรใช้ saline หรือน้ำกลั่นทำความสะอาด ห้ามใช้ แอลกอฮอล์ ภาชนะควรมีฝาปิดเป็นจุกยาง ปิดจุกให้แน่น จากนั้นพันพาราฟิล์มหรือหอดเทียบไนโตรเจนฝาจุกตรงรอยต่อ ของขวดแก้วหรือหลอดแก้วและจุกยาง เก็บในตู้เย็น ( $\leq 4^{\circ}\text{C}$ ) ทันที ก่อนนำส่ง หากจำเป็นต้องเก็บในตู้เย็นนานก่อนส่งตรวจ ให้เข้าช่องแข็ง การปิดจุกยางจะต้องแน่น และปิดทันที เพื่อป้องกันไม่ให้แอลกอฮอล์ระเหยไป

การสืบค้นพบว่าทินเนอร์ที่ผู้ป่วยได้รับมีส่วนผสมของ คีโตน (acetone) 18% อีลกอฮอล์ (alcohol) 8% (isobutyl alcohol, isopropanol alcohol และ methanol) เอสเทอร์ (ester) 3% และ สารไฮโดรคาร์บอน (hydrocarbon) 71% ได้แก่ โพลีน โพลีเอทิลีน และเมื่อวิเคราะห์ความเป็นไปได้ของพิษที่จะเกิดจากส่วนผสม จึงน่าจะเกิดจาก methanol มากที่สุด

Acetone และ Isopropanol alcohol มีฤทธิ์ต่อระบบประสาท แต่ไม่มีผลต่อระบบการมองเห็น ทำให้เกิด wide sSerum osmolal gap แต่ไม่ตรวจพบ metabolic acidosis

Toluene มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทและทำให้เกิด optic atrophy ได้ แต่จะเกิด metabolic acidosis ชนิด normal gap

Ethanol สามารถดูดซึมผ่านผิวหนังและการสูดดมได้เช่นกัน มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทแต่ไม่มีผลต่อระบบการมองเห็น ทำให้เกิด wide sSerum osmolal gap แต่ไม่ตรวจพบ metabolic acidosis ยกเว้นว่าเกิด alcoholic ketoacidosis ซึ่งจะพบ metabolic acidosis ชนิด wide gap (จาก ketone และ lactate)

5. ผู้ป่วยที่มีภาวะ wide gap metabolic acidosis ที่ไม่ได้เกิดจาก lactatemia, ketonemia หรือ uremia ควรพิจารณา acute

hemodialysis เพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยในเบื้องต้นก่อนโดยเร็วที่สุด

มีรายงานกรณีผู้ป่วยศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี methanol toxicity ภายหลังการทำ acute hemodialysis 1 ครั้ง ภาวะเลือดเป็นกรด ดีขึ้น ร้อยละ 86, ถ้าทำ 2 ครั้ง ดีขึ้นอีกร้อยละ 14 ส่วนการล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) ไม่สามารถกำจัด สาร methanol ออกจากร่างกายได้ ข้อพึงระวังคือ ขณะทำการฟอกเลือดก็จะต้องเพิ่มขนาดของ ethanol อีกร้อยละ 25 เนื่องจากการฟอกเลือดสามารถกำจัด ethanol ออกจากร่างกายเช่นเดียวกับ methanol

สำหรับพิษจาก ethylene glycol มักมีผลต่อระบบ cardiovascular system พบว่าการทำ continuous arteriovenous hemodiafiltration มีผลลัพธ์ที่ดีเหนือกว่าหรือเทียบเท่ากับการทำ intermittent hemodialysis และภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาภายใน 10 ชั่วโมงหลังสัมผัส

### เอกสารอ้างอิง

- Haviv Y.S, Rubinger D, Zamir E, Safadi R. Pseudo-Normal Osmolal and Anion Gaps following Simultaneous Ethanol and Methanol Ingestion. Am J Nephrol 1998;18: 436-8.
- ฉัตร เอี่ยมศิริกิจ, พีรยา ภิรมย์รัตน์, อีระศิษฐ์ เฉินบำรุง, วินัย วนานุกูล เรียนรู้พิษวิทยาจากผู้ป่วย: ภาวะเป็นพิษจากเมทานอล วารสารพิษวิทยาไทย 2557 ; 29(1-2) : 81-8.
- Yasutaka Ogawa. Acute Optic Neuropathy Induced by Thinner Sniffing: Inhalation of Mixed Organic Solvent Containing Methyl Alcohol and Methyl Acetate. Industrial Health 1988; 26: 239-44.
- Yosef S. Haviva, Dvora Rubingerb, Ehud Zamirc, Rifaat Safadia. Pseudo-Normal Osmolal and Anion Gaps following Simultaneous Ethanol and Methanol Ingestion. Am J Nephrol 1998;18: 436-8.
- Glasser L, Sternglanz P.D, Combie J, Robinson A. Serum Osmolality and Its Applicability to Drug Overdose. Am J Clin Pathol 1973 Nov; 60(5):695-9.
- Marco L A Sivilotti, Winchester JF. Methanol and ethylene glycol poisoning. UpToDate Dec 2016.
- Vivek B Kute et al, Hemodialysis for methyl alcohol poisoning: a single-center experience. Saudi J Kidney Dis Transpl 2012 Jan; 23(1):37-43.
- Rydel JJ1, Carlson A, Sharma J, Leikin J. An approach to dialysis for ethylene glycol intoxication. Vet Hum Toxicol. 2002 Feb; 44(1):36-9.

**บทคัดย่อ** งานวิจัยนำเสนอในการประชุมประจำปี 2559 สมาคมโรคไตฯ

## บทคัดย่องานวิจัยที่นำเสนอในการประชุมใหญ่ประจำปี 2559 สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

.....

Nephrology Research Contest : Best Fellowship Investigator Award

### Quantitative phosphoproteomic analysis of rat renal cortical tubules in response to phospholipase A2 from Russell's viper venom

Kavee Limbutara<sup>1</sup>, Poorichaya Somparn<sup>2</sup>, Narumol Pakmanee<sup>3</sup>, Lawan Chanhome<sup>3</sup>, Orawan Khow<sup>3</sup>, Narongsak Chaiyabutr<sup>3</sup>, Somchai Eiam-Ong<sup>1</sup>, Visith Sitprijia<sup>3</sup>, Kearkiat Praditpornsilpa<sup>1</sup>, Trairak Pisitkun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

<sup>2</sup>Systems Biology Center, Research Affairs, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, 10330, Thailand

<sup>3</sup>Queen Saovabha Memorial Institute, The Thai Red Cross Society, Bangkok 10330, Thailand

**Background:** Russell's viper is a medically important snake. Beside the well-known toxic effect causing coagulopathy, Russell's viper envenomation also causes renal tubular dysfunction such as impairment of sodium reabsorption. However, the molecular mechanisms leading to nephrotoxicity are still poorly understood. Phospholipase A2 (PLA2) is a major component in the Russell's viper venom (RVV) and possibly mediates the nephrotoxicity. This study was designed to uncover the direct effects of PLA2 and RVV to renal tubules using unbiased proteomic approach.

**Methods:** To study the direct effects of PLA2 and RVV to renal cortical tubules, PLA2 was first purified from crude RVV by high performance liquid chromatography. Renal cortical tubules were freshly isolated from male Sprague Dawley rats by centrifugation method. The isolated cortical tubules were then incubated with either PLA2 or RVV for 10 minutes at the concentration of 10 mcg/mL compared with control groups. Protein lysates from renal tubules were digested with trypsin and labelled with stable isotope dimethyl reagents. Phosphopeptide enrichment was performed using in-house packed titanium dioxide columns. The enriched phosphopeptides were analysed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Quantitative analysis of the identified phosphopeptides was done using MaxQuant and Perseus software while controlling false discovery rate at 1 percent. Significant changes in peptide abundance levels were satisfied when the following two criteria were met: 1) t-test with p-value < 0.05 and 2) absolute log2 fold changes more than 1.5. Bioinformatics analysis was performed using PANTHER (protein annotation through evolutionary relationship) and CPhos tools.

**Results:** We identified a total of 1,957 phosphorylation sites from all samples combined. PLA2 treatment significantly induced up-regulation in 13 sites and down-regulation in 4 sites whereas RVV treatment significantly activated only 10 up-regulated sites without down-regulated sites. Phosphorylation sites of six proteins, including SMIM24 (S108), CANX (S582), EEF1D (S162), SGPP1 (S101), NHERF1 (S287), and OSTF1 (S213) were consistently up-regulated by both PLA2 and RVV treatments. The dominant molecular functions of up-regulated and down-regulated peptides, based on gene ontology analysis, were "binding" and "catalytic activity", respectively. Among up-regulated phosphorylated proteins, NHERF1 (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange regulatory cofactor 1) is predominantly expressed in renal proximal tubule where most of sodium reabsorption occurs. This regulatory protein has been shown to control surface expression and activity of sodium transporters such as NHE-3 and NaPi-2. Conservation analysis of the up-regu-

lated site in NHERF1 (Serine-287, S287) also demonstrated perfect identity among mammalian species, indicating potentially functional importance of this site. Thus, the finding that both PLA2 and RVV increase phosphorylation of S287 of NHERF1 suggests that this site could mediate inhibitory effect of the venom on sodium reabsorption.

**Conclusions:** PLA2 and RVV induced changes in phosphorylation of many proteins in rat renal cortical tubules. Phosphorylation of NHERF1 at S287 by the venom is potentially a key mediator of inhibitory effect on sodium reabsorption. This finding should be confirmed by the functional study of sodium transport.

---

## A randomized controlled study of lactulose versus sennosides for prevention of bacterial peritonitis in peritoneal dialysis patients

Tichanun Narongchai, Kajohnsak Noppakun,

Derek Bunnachak, Yuttitham Suteeka, Surachet Vongsanim

*Renal Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University*

---

**Background:** Bacterial peritonitis is a common complication in peritoneal dialysis patients and constipation is one of the major risk factors of this devastating condition. An observational study has demonstrated that the regular use of lactulose in peritoneal dialysis patients is significantly related to lower peritonitis rate by 4.4 times compared to that in non-lactulose users. However, there is no randomized controlled study comparing the effects between lactulose and other laxatives in prevention of bacterial peritonitis.

**Methods:** We randomly assigned patients to receive lactulose or sennosides once daily keeping defecation between once in two days and twice a day. Randomization was stratified by the duration of peritoneal dialysis (less or more than 1 year) and history of prior bacterial peritonitis. The primary composite outcome was death from any cause or bacterial peritonitis. The key secondary outcomes were bacterial peritonitis, peritonitis from Gram-negative organisms, and death from any cause.

**Results:** A total of 100 patients were included (median observation time, 9.5 months). Baseline characteristics were not different between groups. The primary outcome occurred in 19 of 50 patients (38.0%) in the lactulose group and in 8 of 50 patients (16.0%) in the sennosides group (hazard ratio (HR) 2.82; 95% confidence interval (CI), 1.23 to 6.47;  $p < 0.01$  by log-rank test). There was no significant between-group difference in the secondary outcomes. Bacterial peritonitis occurred in 28.0% in the lactulose group vs. 14.0% in the sennosides group (HR 2.40; 95% CI, 0.96 to 5.96;  $p = 0.051$ ). Peritonitis from Gram-negative organisms occurred in 16.0% in the lactulose group vs. 4.0% in the sennosides group (HR 4.53; 95% CI, 0.96 to 21.40;  $p = 0.056$ ). Death from any cause occurred in 12.0% in the lactulose group vs. 6.0% in the sennosides group (HR 2.06; 95% CI, 0.51 to 8.24;  $p = 0.306$ ). Among patients receiving lactulose, there was an increased rate of diarrhea but no increase in other adverse events.

**Conclusions:** Peritoneal dialysis patients who received sennosides as a laxative, as compared with lactulose, had a significantly lower rate of the primary composite outcome of death from any cause or bacterial peritonitis.

---

# New simplified risk scoring system to predict contrast induced-acute kidney injury after percutaneous coronary intervention

Krittapong Somboon, Adis Tasanarong, Pichaya Tantiyavarong

*Nephrology Unit, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University, Bangkok, Thailand*

---

**Background:** Contrast induced-acute kidney injury (CI-AKI) is a common complication of percutaneous coronary intervention (PCI). Recently, Mehran's risk score can be used to predict the probability of CI-AKI and the need for dialysis. However, the scoring system was complicated and can't be used for pre-procedural risk stratification. The aim of this study was to develop a simple risk scoring system in patients undergoing PCI.

**Methods:** This was a prospective cohort single center study of 524 consecutive patients who underwent PCI from January 2015 to December 2015 at Thammasat university hospital, Thailand. CI-AKI was defined as 0.3 mg/dl increase in serum creatinine within 48 hours or an increase in serum creatinine at least 1.5 times above baseline within 7 days after PCI. Baseline clinical and laboratory parameters before PCI were evaluated by univariable analysis. The identifiable risk factors with area under the receiver operating curve (AuROC) more than 0.65, were selected to be included in multivariable logistic modelling.  $\beta$ -coefficient of each risk factors in reduced model was used to build up simplified risk score. We calibrated this model by using goodness-of-fit Hosmer-Lemeshow statistic and its predictive performance was assessed with AuROC.

**Results:** The majority of patients were male (65.5%), average age was 65.6 $\pm$ 12 years and 38.7% of patients had diabetes. The incidence of CI-AKI in our cohort was 4.8%. No patient received hemodialysis or died. Six variables were included in multivariable analysis but only 3 risk factors (No elective PCI, congestive heart failure and serum creatinine) were left in the final model. The range of this simplified risk score was 0 to 6 and it was related well with the probability of CI-AKI. Moreover, our model had a good calibration ( $p=0.431$ ) and an excellent predictive value (AuROC 0.89, 95%CI 0.86-0.92). When comparing with Mehran's risk score (AuROC 0.85, 95%CI 0.83-0.89), this model was shown to be similar to predicting CI-AKI ( $p=0.248$ ).

**Conclusion:** The proposed risk score had excellent predictive value and was practically applicable for risk stratification of CI-AKI in coronary angiography procedure. Further study should be done to validate this score.

---

# Role of TCF7L2 gene and PPARG2 gene polymorphism on renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes: A cohort study

Pamila Tasanavipas, Bancha Satirapoj, Amnart Chaiprasert, Ouppatham Supasyndh

*Division of Nephrology, Department of Medicine,*

*Phramongkutkloa Hospital and College of Medicine, Bangkok 10400 Thailand*

**Background:** The emerging renal and cardiovascular complications of type 2 diabetes genetics involves differently assembled gene variants including transcription factor-7-like-2 (TCF7L2) and peroxisome proliferated activated receptor gamma 2 (PPARG 2) polymorphism. However, the relevance of these genes for complication prediction has not been extensively tested.

**Objective:** To exam the impact of TCF7L2 and PPARG 2 variants on incidence of chronic kidney disease (CKD), cardiovascular (CV) diseases and mortality in type 2 diabetic patients.

**Methods:** We analyzed the SNPs rs7903146 in the TCF7L2 and PPARG2 gene polymorphism for their contribution related to the incidence of CKD and CVD complications in a prospective cohort study. All type 2 diabetes patients were followed up for their estimated glomerular filtration rate (eGFR) and CV outcomes. Cox proportional hazards regression models were used to estimate the genotype effect on the incidence of CKD and CV complications.

**Results:** A total of 422 patients with mean age of  $62 \pm 11.8$  years and eGFR of  $72.8 \pm 31.8$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> were included. SNPs rs7903146 in the TCF7L2 gene were classified in 3 groups: C/C 385 patients (91.2%), C/T 32 patients (7.6%) and T/T 5 patients (1.2%), and the PPARG2 gene was classified into 2 groups: Pro12Pro 404 patients (95.7%) and Pro12Ala 18 patients (4.3%). The prevalence of CKD, CV diseases and death at the end of the 5-year follow-up was 16.8%, 29% and 7.9%, respectively. The Pro12Ala variant of the PPARG2 gene was significantly associated with increased CKD risk at the end of the study (adjusted HR 3.45 [95% CI 1.01–11.77,  $p = 0.046$ ), showing significant association with increased stroke risk, but not CV diseases and mortality. Whereas, no genotype effect of rs7903146 in the TCF7L2 gene was apparent on renal and CV complications among patients with type 2 diabetes over time except that it increased coronary artery disease risk.

**Conclusion:** The findings of our study revealed that Pro12Ala variant in the PPARG2 gene was associated with risk of developing CKD in Asians with type 2 diabetes in the prospective cohort study. Further investigations are warranted to understand the pathway-based functional implications of the important loci in the PPARG2 gene.

**Keywords:** TCF7L2 gene, PPARG2 gene, type 2 diabetes, chronic kidney disease

# Association of HLA-DQA1 and PLA2R1 polymorphisms with risk of idiopathic membranous nephropathy (iMN) in Thai patients

Prapa Pattrapornpisut<sup>1</sup>, Manop Pithukpakorn<sup>2</sup>, Boonyarit Cheunsuchon<sup>3</sup>, Chairat Shayaku<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, <sup>2</sup>Division of Medical Genetics, Department of Medicine,

<sup>3</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

**Background:** M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) on podocyte was identified as the major target antigen in iMN, with the prevalence around 60% in Thai iMN patients. Recently, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in HLA-DQA1 and PLA2R1 genes have been found to associate with iMN compared to normal population which might underlie the pathogenesis of autoantibody production against endogenous PLA2R antigen. The objectives of this study are to investigate the association of these SNPs and risk of iMN in Thai patients, in particular of PLA2R associated individuals.

**Methods:** From June 2015 to February 2016, 53 Thai iMN patients were enrolled. DNA extraction and SNPs genotyping of *HLA-DQA1* rs2187668 and *PLA2R1* rs35771982 were performed in all iMN patients and 120 normal controls with PCR and denaturing HPLC. Detection of glomerular PLA2R expression in biopsied renal tissue, and serum PLA2R antibodies in the patients with active nephrotic syndrome were investigated by indirect immunofluorescence assays. SNPs and risk of iMN including subgroup of PLA2R-associated cases were calculated using chi-square test and logistic regression analysis.

**Results:** 37 of 53 patients (69.8%) was either positive for glomerular PLA2R staining or serum PLA2R antibodies, hereafter identified as PLA2R associated iMN. SNP in *PLA2R1* increased risk of iMN with OR 2.25 (95%CI 1.28-3.95) compared to control, and further increased to 2.54 (95%CI 1.29-4.98) in subgroup of PLA2R associated iMN. Interestingly, no significant association was found in non-PLA2R associated iMN [OR 1.75 (95% CI 0.72-4.2)]. In this cohort, SNP in *HLA-DQA1* was not associated with iMN risk (OR 1.28, 0.61-2.69), the result which is contradicted to previous reports mostly in Caucasians.

**Conclusions:** This is the first study to investigate genetic influence on Thai iMN, primarily focused on PLA2R and its immunogenicity. Increased risk in those with the coding variant SNP of *PLA2R1*, rs35771982, supports the hypothesis of conformational change, and thus antigenicity of PLA2R1 protein. Like several other autoimmune diseases, different genetic predisposition observed across Asian and Caucasian might explain our findings of non-association between the *HLA-DQA1* SNP, rs2187668, and iMN. The value of testing rs35771982 genotype for assessing susceptibility to PLA2R associated iMN should be further elucidated.

# A multicenter, randomized, controlled trial comparing cefepime monotherapy versus combination of cefazolin plus Ceftazidime for empirical treatment of CAPD-associated peritonitis

Thidarat Kitrunghaiboon<sup>1</sup>, Piyatida Jeungsmarn<sup>2</sup>, Guttiga Halue<sup>3</sup>, Monchai Siribamrungwong<sup>4</sup>,  
Kamonrat Chongthanakorn<sup>5</sup>, Ussanee Poonvivatchaikarn<sup>6</sup>, Saraporn Matayart<sup>7</sup>,  
Chanchana Boonyakrai<sup>8</sup>, Wanida Somboonsilp<sup>9</sup>, Pisut Katavetin<sup>1</sup>, Kearnkiat Praditpornsilpa<sup>1</sup>,  
Somchai Eiam-Ong<sup>1</sup>, Talerngsak Kanjanabuch<sup>1</sup>

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University<sup>1</sup>,  
Banphaeo Hospital<sup>2</sup>, Phayao Hospital<sup>3</sup>, Lerdsin Hospital<sup>4</sup>, Charoenkrung Pracharak Hospital<sup>5</sup>,  
Nakhonpathom Hospital<sup>6</sup>, Buddhasothorn Hospital<sup>7</sup>, Taksin Hospital<sup>8</sup>, Chaophraya Yommarat Hospital<sup>9</sup>*

**Background:** To prevent high morbidity and high mortality rates of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)-associated peritonitis, International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) advocates administration of two empirical antibiotics covering gram positive and gram negative bacteria. To avoid laboring due to two drug administration and drug interaction, single broader-spectrum antibiotic shall be proposed instead.

**Objective:** To compare the efficacy of empirical antibiotics of CAPD-associated peritonitis with intraperitoneal, continuous dosing of cefepime monotherapy versus combination of cefazolin and ceftazidime.

**Patients and methods:** A multicenter, open-label, randomized controlled trial was conducted in patients with CAPD-associated peritonitis from 9 centers in Thailand. This study was noninferiority trial. Patients were randomized to be administered either intraperitoneal cefepime 1 g loading then 250 mg all exchanges (treatment group) or cefazolin and ceftazidime (control group) in the same dose. A primary outcome was primary response rate while the secondary outcomes were initial response, complete cure, relapse, recurrent, Tenckhoff catheter removal and death rates. Initial and primary responses were defined as resolution of clinical peritonitis and PDF WBC < 100 / $\mu$ L with PMN < 50% on day 5 and 10, respectively. Complete cure was defined as complete resolution without relapse, recurrent or death within 28 days after the completion of antibiotics. Noninferiority established when 95% confidence interval was included within equivalence margin interval (-15%, 15%).

**Results:** Ninety-two CAPD-associated peritonitis episodes presented from August 2015 to January 2016 were enrolled (45 and 47 episodes in the treatment and control groups, respectively). Demographics and patient characteristics of both groups were comparable. Most common pathogen was coagulase negative staphylococci. Results of culture negative are 29.34%. Primary response, initial response and complete cure rates of treatment group and control groups were 82.93% and 85.1%, 95% CI -12.7% to 17.2%; 63.4% and 68.1%, 95% CI -14.7% to 24%; and 75.6% and 78.7%, 95% CI -14.1% to 20.2%. According to the results, noninferiority was established. End treatment response, relapse, recurrent, Tenckhoff catheter removal, and death rates were achieved noninferiority also. No serious adverse reaction was found in the cefepime group.

**Conclusions:** Intraperitoneal administration of cefepime monotherapy is simple and effective. Cefepime monotherapy should be considered as an alternative first-line antibiotic in treatment of CAPD-associated peritonitis.

## Nephrology Research : Best Extra-Institutional Research Award

# Evaluation of treatment effectiveness of renin-angiotensin aldosterone system blockade on progression of chronic kidney disease: A cohort study

Phisitt Vejakama, Atiporn Ingsathit, Ammarin Thakkinstian

<sup>1</sup>Suppasitthiprasong Hospital, Ubon Ratchathani Province, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital,

**Background:** Chronic kidney disease (CKD) is a leading cause of death before and after onset of end-stage renal disease (ESRD). Knowing treatments that can delay disease progression will lead to reduced mortality. We therefore aimed to estimate the effectiveness of renin angiotensin aldosterone system (RAAS) blockade on CKD progression.

**Methods:** We conducted a retrospective CKD cohort at Ubon Ratchathani province, Thailand from 1997-2011. ESRD was defined as estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, dialysis, or kidney transplantation. All-cause mortality was verified until December 31, 2011. A counterfactual-framework was applied to estimate the effectiveness of RAAS blockade on outcomes, i.e., ESRD, death before and after ESRD. RAAS blockade was categorized according to duration of use <0.25 year, 0.25-1 year (RAAS1), and > 1 year (RAAS2). An augmented inverse-probability weighting (AIPW) method was used to estimate potential-outcome mean (POM) and average treatment-effect (ATE). Multi-logit and Poisson regressions were used for treatment and outcome models, respectively. Analyses were stratified by ESRD, death before/after ESRD. STATA 14.0 was used for statistical analyses.

**Results:** Among 32,106 patients with CKD, 4,768 (14.9%), 5,576 (17.4%), and 3,056 (9.5%) developed ESRD, died before ESRD, and died after ESRD, respectively. The ESRD rates in RAAS2, RAAS1, and non-RAAS groups were 9.2%, 13.8%, and 15.7% respectively, and resulted in risk differences of -6.5% (95% CI: -7.9%, -5.1%), and -1.9% (95% CI: -4.3%, 0.5%) and numbers needed-to-treats (NNT) of 15 and 52. Only the RAAS2 group showed a significantly reduced risk of death before ESRD from 21.1% to 16.1%, with an NNT of 20. In addition, the RAAS2 group also showed a reduced risk of death after ESRD with a 9.1% (95% CI: -17.1%, -1.0%) risk reduction, equating to an NNT of 11.

**Conclusion:** RAAS blockade prevents CKD progression to ESRD, premature death and death after ESRD.



# แนะนำ หน่วยไตเทียม



## หน่วยไตเทียม

## โรงพยาบาลบ้านหมี่

ที่ตั้ง เลขที่ 139 ถนนประชาอุทิศ ตำบลโพหนอง  
อำเภอบ้านหมี่ จังหวัดลพบุรี 15110

วันที่เริ่มให้บริการ 20 เมษายน 2542

### ขอบเขตการให้บริการ

1. ให้บริการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมผู้ป่วยอายุตั้งแต่ ๑๕ ปี ขึ้นไป
2. ให้บริการรักษาผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันและผู้ป่วยไตวายฉุกเฉิน สามารถให้บริการตลอด 24 ชั่วโมง

### จำนวนเครื่องไตเทียม

11 เครื่อง ให้บริการครั้งละ 10 เครื่อง สำหรับฉุกเฉิน 1 เครื่อง

### การให้บริการฟอกเลือด

เปิดให้บริการ วันจันทร์- วันศุกร์ เวลา ๐๘.๐๐ - ๑๘.๓๐ น.  
ให้บริการวันละ 2 รอบ

### อัตราค่าบริการ

- เบิกจ่ายตรงจากกรมบัญชีกลางและสวัสดิการพนักงานส่วนท้องถิ่น ค่าบริการ 2,000 บาท
- ค่าฟอกเลือดในระบบ หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และชำระเงินเอง 1,500 บาท 1,700 บาท
- ค่าฟอกเลือดในระบบ ประกันสังคม และชำระเงินเอง 1,500 บาท

### ข้อมูลผู้มารับบริการ

จำนวน 40 คน แบ่งเป็น

สิทธิข้าราชการ 11 คน

- สิทธิประกันสังคม 15 คน
- สิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติ 14 คน

### บุคลากร

#### แพทย์ผู้ดูแล 2 คน

1. นายแพทย์สุชัย นุริมลิตธิชัย
2. แพทย์หญิงณัฐชา สุ่มอ้อม

#### พยาบาลผู้เชี่ยวชาญไตเทียม จำนวน 6 คน

1. นางพจิ สมปอง หัวหน้าหน่วยไตเทียม
2. นางสาวสุมาลี เชื้อพราหมณ์
3. นางเตือนใจ กันยาหลง
4. นางสาวน้ำผึ้ง ทรงสบาย
5. นางอภิญญา จินดารักษ์
6. นางวรรณรัศมี วงศ์สุวรรณ

#### ผู้ช่วยเหลือคนไข้

1. นางสาวสุภาคินี จุ่มทอง
2. นางสาวกมลศรี พานทอง

#### พนักงานทั่วไป

1. นายโยธิน ใจบุญ

**หน่วยไตเทียมโรงพยาบาลบ้านหมี่** ได้รับการรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยคณะกรรมการตรวจรับรองมาตรฐานการรักโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ตรต.) เมื่อวันที่ 30 มิถุนายน 2557 - 30 มิถุนายน 2561\*\*\*

ผู้ประสานงาน นางพจิ สมปอง

เบอร์โทรศัพท์ 036 -472041-6 ต่อ 533-534 , 081-853-9868

# แนะนำ หน่วยไตเทียม

## หน่วยไตเทียม ๒



## หน่วยไตเทียม

# โรงพยาบาลพัทลุง

ที่ตั้ง เลขที่ 421 ถ.รามณรงค์ อ.เมือง จ.พัทลุง 93000

### ประกอบด้วย 2 หน่วยบริการ

1. หน่วยไตเทียมเฉลิมพระเกียรติฯ (1)  
เริ่มเปิดให้บริการ เมื่อเดือนธันวาคม 2544
2. หน่วยไตเทียมเฉลิมพระเกียรติฯ (2)  
เริ่มเปิดให้บริการ เมื่อวันที่ 24 ธันวาคม 2559
3. หน่วยล้างไตทางช่องท้อง  
เริ่มเปิดให้บริการ เมื่อวันที่ 10 ตุลาคม 2551

### ขอบเขตการบริการ (Scope of service)

ให้บริการผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้อง

### จำนวนเครื่องไตเทียม

- หน่วยไตเทียมเฉลิมพระเกียรติฯ (1) จำนวน 5 เครื่อง / สำรองในหอผู้ป่วย ICU 2 เครื่อง
- หน่วยไตเทียมเฉลิมพระเกียรติฯ (2) จำนวน 11 เครื่อง

### การให้บริการ

1. บริการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม วันจันทร์ถึงวันเสาร์ วันละ 2 รอบ เวลา 07.00 – 19.00 น. และเปิดให้บริการตลอด 24 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยฉุกเฉินที่จำเป็นต้องฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
2. บริการล้างไตทางช่องท้อง วันจันทร์ถึงวันศุกร์ เวลา 08.00 – 16.30 น.
3. ให้คำปรึกษาทางเลือกการรักษา ให้ความรู้เรื่องโรคไต และการปฏิบัติตัว วันจันทร์ถึงวันศุกร์

### อัตราค่าบริการ

- ค่าฟอกเลือดผู้ป่วยเบิกจ่ายตรงจากกรมบัญชีกลาง และสวัสดิการพนักงานส่วนท้องถิ่น ค่าบริการ 2,000 บาท
- ค่าฟอกเลือดผู้ป่วยประกันสังคม และบัตรทอง ค่าบริการ 1,500 บาท
- ผู้ป่วยชำระเงินสด ค่าบริการ 1,500 บาท

### ข้อมูลผู้ป่วยมารับบริการ

- สิทธิข้าราชการ 20 คน
- สิทธิสวัสดิการพนักงานส่วนท้องถิ่น 3 คน
- สิทธิประกันสังคม 8 คน
- สิทธิบัตรทอง 12 คน
- ผู้ป่วยฟอกเลือดฉุกเฉิน เฉลี่ย 180 ราย/ปี

### บุคลากร

อายุรแพทย์โรคไต 1 คน ได้แก่ พญ.รัชฎา เหมินทร์ แพทย์ผ่านการอบรมไตเทียม 2 คน

1. พญ.เกศทิพย์ บัวแก้ว
2. พญ.นิตยวิภา คล่องศิริเวช

พยาบาลผู้เชี่ยวชาญไตเทียม 2 คน

1. นางอมรรัตน์ จรรย์านุกุล
2. นางวรรณเพ็ญ ดำนาก

พยาบาลเฉพาะทางการพยาบาลผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

1. นางสาวณิ นพรัตน์ (หัวหน้าหน่วย)
2. นางมณิดา บุญวิสูตร
3. นางสาวพิรุณ คล้ายศรีบุญ
4. นางสาวสุกัสนรา โนเรศน์

พยาบาลเฉพาะทางการพยาบาลผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

1. นางนฤมล โชติ
2. นางสุกัญญา สมจิตต์

พนักงานช่วยเหลือคนไข้

1. นางยุภี หนูราม
2. นางสาววิไลลักษณ์ เต็มแก้ว
3. นางวาสนา ดิลโร
4. นางสุทธินิ ดุลพินิจ
5. นางเพ็ญศิริ สำเภาสงษ์

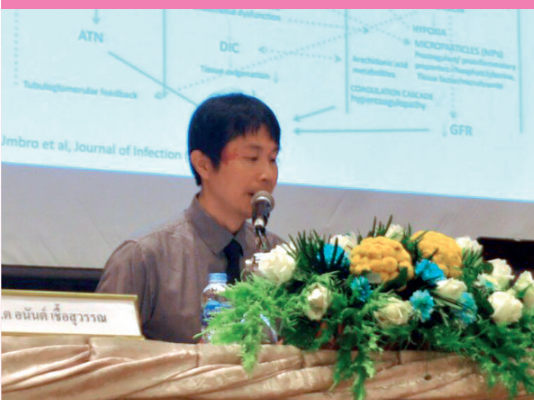
คนงาน

1. นายศิริศักดิ์ ทวีนนท์
2. นางณัฐริกา ศรีสงคราม

**หน่วยไตเทียมเฉลิมพระเกียรติฯ (1)** ได้รับการรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยคณะกรรมการตรวจรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ตรต.) เมื่อวันที่ 30 มิ.ย. 57 - 30 มิ.ย. 61

**หน่วยไตเทียมเฉลิมพระเกียรติฯ (2)** ได้รับการรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยคณะกรรมการตรวจรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ตรต.) เมื่อวันที่ 26 ธ.ค. 59 - 25 ธ.ค. 60  
ผู้ประสานงาน นางสาวณิ นพรัตน์  
เบอร์โทรศัพท์ 074 - 609500 ต่อ 7310 และ 1214

# กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



## งานประชุม Nephrology Meeting "Acute Kidney Injury 2016"

วันที่ 28 - 29 ตุลาคม 2559 ณ ห้องประชุมแกรนด์บอลรูม ชั้น 3 โรงแรมโกลเด้น ทิวลิป ซอฟเฟอริน กรุงเทพฯ



# กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



## งานประชุม Nephrology Board Review Course 2016 "Essentials in Nephrology Practice"

วันที่ 24 - 25 กันยายน 2559 ณ ห้องบุรหงา ชั้น 3 โรงแรมโกลเด้น ทิวลิป ซอฟเฟอริน กรุงเทพฯ





## หนังสือ “ตำราภาวะเร่งด่วนทางไตและทางเดินปัสสาวะในเด็ก”

สามารถสั่งซื้อได้ที่หน่วยโรคไตเด็ก  
ชั้น 3 ตึกพัชรกิติยาภา  
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  
โทร. 0 2644 4133

E-mail. <oun\_pmk@hotmail.com>

\*สำหรับท่านที่สั่งซื้อตั้งแต่ 10 เล่ม  
ขึ้นไป **จัดส่งให้ฟรี**



## แบบฟอร์มแสดงความจำนงสมัครสมาชิกวารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ข้าพเจ้า นพ/พญ/นาย/นาง/นางสาว ..... นามสกุล .....

### ประสงค์สมัครเป็นสมาชิกวารสารประเภท

- บุคคล (ปีละ 600 บาท)  สถาบัน (ปีละ 1,200 บาท)

โดยขอให้ส่งมาที่ (กรุณาเขียนให้ตัวบรรจง) ชื่อ .....

ที่อยู่เลขที่..... หมู่บ้าน ..... ซอย .....

ถนน ..... ตำบล .....

จังหวัด ..... รหัสไปรษณีย์ .....

### กึ่งนี้ได้ชำระเงินจำนวนดังกล่าว โดยชำระเป็นเงิน

- ผ่านธนาคารไทยพาณิชย์ สาขาถนนเพชรบุรีตัดใหม่ บัญชีออมทรัพย์  
ชื่อบัญชี สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย เลขที่ 043-2-52079-9  
(กรณีชำระผ่านธนาคาร กรุณา Fax สำเนาใบนำฝากเงินธนาคาร มาที่ 0 2718 1900)  
หรือ E-mail : kidney@loxinfo.co.th
- ชำระเป็นเช็คธนาคารสั่งจ่าย สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย (ต่างจังหวัดบวกเพิ่มอีก 10 บาท)

### คำชี้แจงและข้อแนะนำสำหรับผู้ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยรับพิจารณาตีพิมพ์นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) บทความพิเศษ (special article) รายงานผู้ป่วย (case report) หรือรายงานจาก clinicopathological conference, practical point ในทางคลินิก หรือ จัดหมายถึงบรรณาธิการ และบทความงานเขียนทางวิชาการในลักษณะต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับโรคไตทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ เรื่องที่ส่งมาตีพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์ในหนังสือหรือวารสารฉบับอื่นมาก่อน ถ้าเป็นงานวิจัย ต้องผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม รายงานผู้ป่วย ต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย รูปภาพหรือตารางประกอบ หากคัดลอก / ดัดแปลง ของผู้อื่นมา ต้องได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

#### วิธีการเตรียมบทความ

1. ต้นฉบับ (Manuscript) ต้องพิมพ์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมประมวลคำในระบบปฏิบัติการ windows 2000 หรือสูงกว่า ได้แก่ โปรแกรม Microsoft Word ใน MS Office 2000 ขึ้นไป ใช้อักษร Browallia New ขนาด 16 บทความควรมีความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษ พิมพ์ขนาด A4 และเอกสารอ้างอิงไม่เกิน 30 เรื่อง
2. องค์ประกอบของต้นฉบับ
  - ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงลำดับดังนี้
  - 2.1 ชื่อเรื่อง (Title page)
  - 2.2 ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิ สถาบันที่ต้นสังกัด ใสชื่อและสกุลของผู้พิมพ์ทุกท่าน และในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานที่ผู้พิมพ์สังกัด ถ้าเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดเดียวกัน ให้ใส่หมายเลขกำกับไว้ที่อภิธานของผู้ร่วมพิมพ์แต่ละท่าน พร้อมระบุสถานที่ติดต่อของผู้พิมพ์หลัก
  - 2.3 บทคัดย่อ ต้นฉบับที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยทุกประเภท ต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ โดยให้พิมพ์บทคัดย่อด้วยภาษาไทยก่อนแล้วตามด้วยบทคัดย่อภาษาอังกฤษ สำหรับต้นฉบับในลักษณะอื่นๆ ให้มีบทคัดย่อตามภาษาที่ใช้เท่านั้น พร้อมทั้งกำหนด keywords ที่ครอบคลุมเนื้อหาหลักของบทความนั้น จำนวน 3 คำ
  - 2.4 เนื้อเรื่อง ในกรณีของนิพนธ์ต้นฉบับ ควรมีขั้นตอนในการนำเสนอเรื่องตามลำดับ คือ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลวิจารณ์ สรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่น ๆ ผู้พิมพ์อาจพิจารณาลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม
  - 2.5 ข้อกำหนดอื่น ๆ ได้แก่ ให้ใช้หน่วยระบบเมตริก หากมีตาราง แผนภูมิ และรูปภาพ ให้ระบุตำแหน่งไว้ในเนื้อเรื่อง พร้อมคำบรรยาย โดยรูปภาพแบบดิจิทัลให้ส่งในรูปแบบ jpeg หรือ tiff
  - 2.6 กิตติกรรมประกาศ หากผู้พิมพ์ต้องการบันทึกคำดังกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในตอนท้ายของต้นฉบับก็อาจกระทำได้โดยใช้ข้อความที่กระชับ
  - 2.7 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทต้องอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน ให้กำกับการอ้างอิงไว้โดยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้วางตัวเลขมุมขวาบน (superscript) การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบ Vancouver โดยใช้โปรแกรม EndNote ใส่ชื่อผู้พิมพ์จนถึง 6 คน และชื่อย่อของวารสารให้ใช้ตาม Index Medicus
3. การส่งต้นฉบับ ส่งต้นฉบับจำนวน 1 ชุด ทาง E-mail: kidney@loxinfo.co.th



**THAILAND  
RENAL REPLACEMENT THERAPY  
YEAR 2014**

**Chuasuwana A., Praditpornsilpa K. : Editor**



สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ร่วมกับ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลอุดรธานี

กำหนดการประชุมวิชาการ Nephrology สัญจร ครั้งที่ 4

# Case Based Approach to Practical Nephrology for Non-nephrologists

วันที่ 15 - 16 ธันวาคม พ.ศ. 2559 ณ อาคารอำนวยการ ชั้น 7 โรงพยาบาลอุดรธานี

## วันพฤหัสบดีที่ 15 ธันวาคม 2559

13.30 - 16.00 น.

สัมมนา:ระหว่างเครือข่ายแพทย์โรคไตเขต 8 และสมาคมโรคไตฯ

- หน่วยโรคไต รพ.อุดรธานี นำเสนอผลงานและโอกาสพัฒนา
- หน่วยโรคไต โรงพยาบาลใกล้เคียง นำเสนอผลงานและโอกาสพัฒนา
- Group discussion ระบบน้ำ / ตรีต. และปัญหาทั่วไป  
พ.ล.อ.ก.ภคสร ภัคโชตานนท์ / นพ.วุฒินเดช โอภาสเจริญสุข
- คณะกรรมการสมาคมฯ เยี่ยมชม โรงพยาบาลอุดรธานี

## วันศุกร์ที่ 16 ธันวาคม 2559

08.00 - 08.30 น.

ลงทะเบียน

08.30 - 08.40 น.

กล่าวเปิดงาน / นายแพทย์ธรรมนูญ วิสิฐธนะวรรธ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลอุดรธานี

08.40 - 10.00 น.

Common Electrolyte Disorders

- Hyponatremia / น.อ.พงศธร กชเสณี
- Dyskalemia / รศ.นพ.พิศุทธิ์ กตาเวทีน

10.00 - 10.30 น.

Coffee break

10.30 - 11.50 น.

Diagnosis and Management of Glomerular Diseases

- Practical Approach to Common Glomerular Syndrome / พญ.ไกรวิพร เทียรดีสุนทร
- Evidence based Management for lupus Nephritis / ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

11.50 - 13.00 น.

Lunch Symposium (บรีฟิ๊ง Takada)

- Simplify the Treatment of Hypertension: Roles of L-T Type CCB / ผศ.นพ.ภัทรพงษ์ มกรวศ
  - Hypertensive Treatment with L-T Type CCB to delay Renal Impairment / นพ.วุฒินเดช โอภาสเจริญสุข
- Moderator : นพ.วุฒินเดช โอภาสเจริญสุข

13.00 - 13.40 น.

Evaluation and Management of KUB Stones / นพ.สุชาย ศรีทิพวรรณ

13.00 - 13.40 น.

[ห้องประชุมกลุ่มงานกุมารเวชกรรม] Current UTI Management in Children / ผศ.นพ.พรชัย ทังวัฒนกุล

13.40 - 14.20 น.

Tropical Renal Diseases / รศ.พญ.ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย

13.40 - 14.20 น.

[ห้องประชุมกลุ่มงานกุมารเวชกรรม] Practical Approach to Nephrotic Syndrome / พ.ท.คณกร:เพิน ศรีสุวรรณ

14.20 - 14.40 น.

Coffee Break

14.40 - 15.20 น.

Acute Kidney Injury Revisited / นพ.อาคม นงนุช

15.20 - 16.00 น.

Chronic Kidney Disease: Prevention and Slow Progression / พญ.ปิยรัตน์ ไรจน์สง่า